República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5742-APN-ANMAT#MS

CIUDAD S AIRES
Miércoles de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000307-19-7

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000307-19-7 del Registro de esta ADMINISTRACI NAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita se a scripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓ AL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialida que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la Rep tina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encu mpladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas comple

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes té entes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las re s para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s ará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitu tos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competen

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medi[redacted]da.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus mod[redacted]

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. la inscripci[redacted]gistro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE [redacted]ENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre com[redacted]IFEM y nombre/s genérico/s CLOMIFENO CITRATO, la que será elaborada en la República Arg[redacted]erdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según [redacted]o por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obr[redacted]cumentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 17/03/2020 13:02:[redacted]CTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 25/10/2019 12:23:15, PROYECT[redacted]ULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 17/03/2020 13:02:38.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda [redacted]ALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", [redacted]n de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal [redacted]pción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacio[redacted]de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación téc[redacted]nte en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente d[redacted]rá de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especia[redacted]icinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de [redacted]ospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo corres[redacted]umplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000307-19-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.08.05 17:16:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digita[redacted]N DOCUMENTAL
ELEC[redacted]
Date: [redacted]-03:00

Laboratorios Bernabó

Proyecto de prospecto interno

CLOMIFEM

CLOMIFENO CITRATO 50 mg

Comprimidos

Industria Argentina VENTA BAJO

Vía Oral

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:

Citrato de Clomifeno 50,00 mg

Croscarmelosa sódica 6,50 mg; Estearato de magnesio 2,70 mg; Dióxido coloidal 200,00 mcg; Celulosa * 47,65 mg; Lactosa Monohidrato * 142,95 mg

*Celactosa 80 (Coprocesado compuesto por 25 % de Celulosa y 75 % de Lactosa Monohidr

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Estimulante de la ovulación.

Código ATC: G03GB02

INDICACIONES:

El clomifeno está indicado para el tratamiento de las disfunciones ovulatorias e que deseen quedar embarazadas. Se deben descartar los impedimentos pa embarazada o bien se los debe tratar adecuadamente antes de comenzar el tr con clomifeno. Entre las pacientes que tienen mayor probabilidad de éxit tratamiento con clomifeno se incluyen aquéllas que padecen de síndrome poliquístico **(Ver ADVERTENCIAS: Síndrome de hiperestimulación ovárica)**, de amenorrea-galactorrea, amenorrea psicogénica, amenorrea post-administ anticonceptivos orales y ciertos casos de amenorrea secundaria de indeterminada. En estos casos es importante programar la frecuencia de las r sexuales en función de la ovulación. Un gráfico de la temperatura corporal bas pruebas apropiadas pueden ayudar a la paciente y al médico a determinar producido la ovulación. Una vez que se ha determinado la ovulación, cada tratamiento de clomifeno debe comenzar aproximadamente el quinto día del ci

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Laboratorios Bernabó

recomienda el tratamiento cíclico prolongado por un término total superior a los aproximadamente (incluidos tres ciclos ovulatorios). **Ver Posología - Administración y Precauciones**.

El clomifeno está únicamente indicado para las pacientes con disfunción comprobada que cumplen con las siguientes condiciones. **(Ver CONTRAINDICA**

1. Pacientes que no estén embarazadas.
2. Pacientes que no tengan quistes ováricos. El clomifeno no debe ser ut pacientes con agrandamiento ovárico, salvo en aquéllas con síndrom poliquístico. Es necesario el examen pélvico antes del primero y de cada u subsiguientes ciclos de tratamiento con clomifeno.
3. Pacientes que no presenten sangrado vaginal anormal. Si observara un vaginal anormal, la paciente deberá ser evaluada cuidadosamente para de presencia de lesiones neoplásicas.
4. Pacientes con función hepática normal.

Además, en las pacientes que se someten a tratamiento con clomifeno se evaluar los siguientes aspectos:

1. Niveles de estrógeno. Las pacientes deberán tener niveles adecuados de endógeno (determinado mediante frotis vaginal, biopsia de endometrio, e estrógeno urinario o a partir de la hemorragia provocada por la progesterona). L reducidos de estrógeno, si bien son menos favorables, no son un impedimen éxito terapéutico.

2. Insuficiencia ovárica o pituitaria primaria. No debe esperarse que el tratan clomifeno sustituya el tratamiento específico de otras causas de insuficiencia ov

3. Endometriosis y carcinoma de endometrio. La incidencia de endometr carcinoma de endometrio aumenta con la edad al igual que la incidencia de ovulatorios. Siempre deberá practicarse una biopsia de endometrio antes de terapia con clomifeno en esta población de pacientes.

4. Otros impedimentos para el embarazo. Los impedimentos para el embara incluir trastornos tiroideos, trastornos adrenales, hiperprolactinemia e masculina.

5. Fibromas uterinos. Se deberá tener la precaución al utilizar clomifeno en con fibroides uterinos debido al potencial agrandamiento de los mismos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

No existen estudios adecuados o bien controlados que demuestren la efec clomifeno en el tratamiento de la infertilidad masculina. Además, en los hombre utilizado clomifeno se han informado casos de tumores testiculares y ginecor desconoce la relación de causa y efecto entre los casos de carcinoma informados y la administración de clomifeno. Aunque la literatura médica sugier métodos, no existe un régimen universalmente aceptado para la terapia com decir clomifeno en conjunción con otras drogas inductoras de la ovulación). modo no existe un régimen de clomifeno standard para la inducción de la ovula programas de fertilización in vitro para producir óvulos para su fertilización y reintroducción. Por lo tanto, el clomifeno no está recomendado para estos usos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES:

Farmacodinamia

El citrato de clomifeno es una droga que posee una considerable potencia farm Con una cuidadosa selección y un adecuado tratamiento de la paciente, el clomifeno ha demostrado ser una terapia de utilidad para las pacientes que n desean quedar embarazadas. El citrato de clomifeno puede interactuar con los t contienen receptores de estrógenos, incluidos el hipotálamo, la glándula pit ovario, el endometrio, la vagina y el cérvix. Puede competir con el estrógeno po de unión de los receptores de estrógenos y puede retardar el reabastecir receptores intracelulares de estrógenos. El citrato de clomifeno inicia una serie d endócrinos que culminan con un exceso de gonadotrofina preovulatoria y la ruptura folicular. El primer hecho endócrino que se produce en respuesta a u tratamiento con clomifeno es un incremento de la liberación de gonadotrofinas Esto da origen a la esteroideogénesis y a la foliculogénesis provocando el crecir folículo ovárico y un incremento en el nivel circulante de estradiol. Despu ovulación, la progesterona plasmática y el estradiol aumentan y disminuyen d modo en que lo hacen durante el ciclo ovulatorio normal. Los datos disponibles que tanto las propiedades estrogénicas como las antiestrogénicas del clomifen participar en el inicio de la ovulación. Se ha determinado que los dos isóm clomifeno tienen efectos estrogénicos y antiestrogénicos mixtos que pueden vari especie a otra. Algunos datos sugieren que el zuclomifeno tiene una actividad es mayor que la del enclomifeno. El citrato de clomifeno no tiene efectos progest androgénicos o anti androgénicos aparentes y no parece interferir con la función

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

Laboratorios Bernabó

tiroidea. Si bien no existen evidencias de un "efecto remanente" del clomifen observado menstruaciones ovulatorias espontáneas en algunas pacientes lu terapia con clomifeno.

Farmacocinética

En base a los primeros estudios realizados con citrato de clomifeno con trazad ha demostrado que la droga se absorbe rápidamente por vía oral en los seres h que se excreta principalmente en las heces. La excreción urinaria y fecal acum ^{14}C promedió acerca del 50% de la dosis oral y del 37% de una dosis por vía in al cabo de 5 días. La excreción urinaria media fue del 8% aproximadamente excreción fecal aproximada del 42%. Aún quedaban restos de trazador ^{14}C en la cabo de 6 semanas de la administración. Los estudios de dosis única poste realizados con voluntarias normales demostraron que el zuclomifeno (cis) tiene media más prolongada que el enclomifeno (trans). Niveles detectables de zu persistieron durante más de un mes en estas voluntarias. Esto puede sugerir un entero hepático estereoespecífico o el secuestro del zuclomifeno. Así, es po quede parte de la droga activa en el cuerpo durante el principio del embara mujeres que conciban en el ciclo menstrual durante el tratamiento con clomifeno clínicos: Durante las investigaciones clínicas, 7578 pacientes recibieron c clomifeno, algunas de las cuales tenían impedimentos para la ovulación que disfunciones ovulatorias **(ver INDICACIONES)**. En dichos ensayos clínicos el tr fue exitoso, es decir se logró el embarazo en aproximadamente el 30% d pacientes. Durante el período de ensayo clínico se informaron en total 2635 em Sólo se tuvo información sobre los resultados de dichos embarazos en 2369 ca Tabla 1 se resume el resultado de dichos casos. La incidencia de embarazos entre los embarazos informados fue del 7,98%; 6,98% embarazos dobl embarazos triples; 0,3% embarazos cuádruples y 0,1% embarazos quíntuples. D embarazos dobles respecto de los que se contó con información suficiente, la p de gemelos monocigóticos y dicigóticos fue aproximadamente 1:5. En la Ta detalla el índice de supervivencia de los partos múltiples. Una vez concluidos los clínicos originarios se informó el nacimiento de seis gemelos, ninguno de lo sobrevivió (cada uno pesaba menos de 400 g) aunque todos tenían un aspect norma.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Laboratorios Bernabó

Tabla 1. Resultado de los Embarazos Informados en los Ensayos Clínicos (

Resultado	Número total de embarazos	Índice de Supervi
Pérdida del embarazo		
Abortos espontáneos	483*	
Partos de fetos muertos	24	
Nacimientos con vida		
Nacimientos simples	1697	98,16%**
Nacimientos múltiples	165	83,26%**

*Incluye 28 embarazos ectópicos, 4 molas hidatiformes y 1 feto papiráceo.

**Indica el porcentaje de criaturas sobrevivientes de estos embarazos. La supervivenc niños nacidos de embarazos múltiples, incluidos los abortos espontáneos, los partos d vidas y las muertes neonatales es del 73%.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones generales

El tratamiento de las pacientes candidatas a recibir tratamiento con clomifeno d supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de trastornos ginec endócrinos. Sólo después de una minuciosa evaluación diagnóstica se podrán pacientes aptas para el tratamiento con clomifeno **(Ver INDICACIONES)**. terapéutico deberá ser delineado con anterioridad. Se deben excluir adecuadamente antes de comenzar el tratamiento los impedimentos para al objetivo terapéutico. El objetivo terapéutico deberá ser evaluado en función de lo potenciales y se lo deberá discutir con la paciente y otras personas involucra logro del embarazo. La ovulación debería producirse dentro de los 5-10 días del tratamiento con clomifeno. Deberá programarse el momento de mantener r sexuales, de modo que coincida con el momento en que se prevé la ovulación este período puede ser pertinente realizar pruebas para determinar la ovulaci recomendada El tratamiento de la paciente deberá comenzar con una dosis baj diarios (1 comprimido) durante 5 días. La dosis sólo deberá aumentarse en pacientes que no ovulen como consecuencia de los 50 mg cíclicos de clom recomienda una dosis baja o una duración reducida del curso del tr especialmente si se sospecha una inusual sensibilidad a la gonadotrofina pituita por ejemplo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico **(Ver ADVERT Síndrome de hiperestimulación ovárica)**. Entre cada ciclo del tratamiento se

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Laboratorios Bernabó

evaluar a la paciente para descartar la posibilidad de embarazo, agrandamiento formación de quistes ováricos. Si se planifica la hemorragia inducida por la prog se produce una hemorragia uterina espontánea antes del tratamiento, el régim mg diarios durante 5 días deberá iniciarse alrededor del quinto día del ciclo. El tr podrá comenzar en cualquier momento en aquellas pacientes que no hay hemorragias uterinas recientes. Cuando utilizando esta dosis se produce la ovu se considera ventajoso incrementar la dosis en los posteriores ciclos del tratamie se produjera la ovulación al término del primer ciclo del tratamiento, se deberá a un segundo ciclo de 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg como dosis ún durante 5 días. Este ciclo puede comenzar a los 30 días del anterior, pero se del precaución para descartar el embarazo. No se recomienda aumentar la d duración del tratamiento por encima de 100 mg/día durante 5 días. La mayo pacientes que van a ovular lo harán después del primer ciclo del tratamiento. produce la ovulación al término de tres ciclos de tratamiento no se recomien otros ciclos de tratamiento con clomifeno y se sugiere volver a evaluar a la pacie producen tres respuestas ovulatorias, pero no se logra el embarazo, no se re continuar con el tratamiento. Si no se produce la menstruación después de una ovulatoria se deberá volver a evaluar a la paciente. No se recomienda una tera prolongada que se extienda durante un total de aproximadamente 6 ci **PRECAUCIONES).**

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad: El clomifeno está contraindicado en pacientes con hipersen alergia conocidas al citrato de clomifeno o a alguno de sus ingredientes.

Embarazo: El clomifeno no debe administrarse durante el embarazo. El clomife provocar daño fetal en animales **(ver Fetotoxicidad en animales).** Si bien n establecido evidencias de un efecto nocivo del tratamiento con clomifeno sob humano, se han informado anomalías de nacimiento durante los estudios clínico incidencia dentro del rango informado para la población general **(Ver Anomalías Neonatales y Mortalidad: EFECTOS ADVERSOS).** A fin de evitar la admi inadvertida de clomifeno durante el embarazo se deberán realizar los análisis a durante el ciclo de tratamiento a fin de determinar si se produce la ovulación. E ciclo del tratamiento se deberá evaluar cuidadosamente a la paciente para posibilidad de embarazo, agrandamiento ovárico o formación de quiste o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

siguiente ciclo de tratamiento con clomifeno deberá suspenderse hasta tanto excluido dichas condiciones.

Anomalías Fetales/Neonatales y Mortalidad: En los ensayos clínic consecuencia de embarazos posteriores a la inducción de la ovulación con clo han informado las siguientes anomalías fetales. Cada una de las mismas se ha con una incidencia <1% (los casos están enumerados en orden de f decreciente): Lesiones congénitas de la cabeza, síndrome de Down, pie zambo intestinales congénitas, hipospadias, microencefalia, labio leporino y paladar cadera congénita, hemangioma, testículos no descendidos, polidactilia, gemelos malformación teratomatosa, ductus arterioso manifiesto, amaurosis, fístula arter hernia inguinal, hernia umbilical, sindactilia, pecho excavado, miopatía, quiste en el cuero cabelludo, onfalocele, espina bífida oculta, ictiosis, y frenil persistente. También se han informado casos de muerte neonatal fetal/nacimiento sin vida de criaturas con defectos congénitos con una incidencia incidencia general de las anomalías congénitas informadas en relación con e asociados con el tratamiento con clomifeno de la madre durante los ensayos c ubicó dentro del rango de las incidencias que se han informado para la pob general. Además, se han recibido informes de casos de anomalías durante posterior a la comercialización de clomifeno **(Ver REACCIONES ADVERSAS).**

Fetotoxicidad animal: La administración de citrato de clomifeno por vía or preñadas durante la organogénesis a dosis de 1-2 mg/kg/día dio origen a fetos edematosos con hidramnios y con costillas ondeadas y otras alteracione temporarias. Dosis de 8 mg/kg/día y mayores también provocaron un mayor n reabsorciones y fetos muertos, distocia y demora en el parto a la vez que do mg/kg/día originaron un incremento de la mortalidad materna. Dosis únicas de causaron cataratas en el feto mientras que dosis de 80 mg/kg provocaron fisurado. Después de la inyección de 2 mg/kg de citrato de clomifeno a ratone durante la preñez, las crías presentaron modificaciones metaplásicas d reproductor. Los ratones recién nacidos a los que se les inyectó durante los prim de vida también desarrollaron alteraciones metaplásicas en la mucosa uterina apertura vaginal prematura y ovarios anovulatorios. Estos hallazgos son si comportamiento reproductor anormal y a la esterilidad descriptos con otros estr anti estrógenos. En los conejos se observaron alteraciones óseas temporarias en nacidos de madres a las que se le habían administrado dosis por vía oral de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

Laboratorios Bernabó

mg/kg/día durante la preñez, pero no así cuando a las madres se les administra de 8 mg/kg/día. En estos estudios no se observaron malformaciones permanentes crías de las monas Rhesus a las que se les habían administrado dosis por vía oral a 4,5 mg/kg/día durante diversos períodos de la preñez no presentaron anormalidades.

Enfermedad hepática: El tratamiento con clomifeno está contraindicado en pacientes que padecen enfermedades hepáticas o que tienen antecedentes de disfunción hepática **(Ver INDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).**

Sangrado uterino anormal: El clomifeno está contraindicado en pacientes con sangrado uterino anormal de origen indeterminado **(Ver INDICACIONES).**

Quistes ováricos: El clomifeno está contraindicado en pacientes con quistes ováricos agrandamiento no provocado por el síndrome de ovario poliquístico **(Ver INDICACIONES y PRECAUCIONES).**

Otros: El clomifeno está contraindicado en pacientes con disfunción tiroidea o suprarrenal no controlada o que presenten lesiones intracraneanas orgánicas tales como tumores pituitario **(Ver INDICACIONES).**

ADVERTENCIAS:

Síntomas visuales

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con clomifeno ocasionalmente pueden presentarse síntomas de visión borrosa y otros trastornos de la visión (por ejemplo, escotoma centelleante). Las incidencias de estos síntomas aumentan en función del aumento de la dosis total o de la duración del tratamiento y éstos suelen desaparecer al cabo de unos días o semanas de la interrupción del tratamiento con clomifeno. Se debe informar a las pacientes que estos síntomas visuales pueden hacer que la conducción de vehículos o la operación de maquinarias sean más peligrosas que lo habitual, en particular en condiciones de iluminación variable. Aparentemente los síntomas visuales se deben a la intensificación y a la prolongación de las imágenes consecutivas. Los síntomas suelen aparecer o acentuarse con la exposición a una luz brillante. Si bien en general la agudeza visual no se ha visto afectada, un paciente del grupo de estudio que recibió 100 mg de clomifeno por día presentó visión borrosa al 7° día de tratamiento la cual fue de carácter progresivo hasta llegar a una disminución severa de la agudeza visual el día del 10° día. No se observó ninguna otra anormalidad y la agudeza visual se normalizó el 3er día después de la interrupción del tratamiento. También se han informado casos de escotoma y de alteraciones de la función de células retinales oftalmológicas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el [illegible] 2003.-

definidas (electroretinografia). Una paciente durante los estudios clínicos fosfeno y escotoma durante un tratamiento prolongado con clomifeno, l desaparecieron a los 32 días de suspender el tratamiento. La investigación posteriores a la comercialización respecto de efectos adversos también ha reve signos y síntomas visuales durante el tratamiento con clomifeno **(Ver REA ADVERSAS).** Si bien aún no se comprende la etiología de estos síntomas, las que presenten algún síntoma visual deberían suspender el tratamiento y son inmediato a una evaluación oftalmológica completa.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

Se han informado casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) en sometidas a tratamiento con citrato de clomifeno para inducir la ovulación. E casos el SHEO se produjo después del uso cíclico de citrato de clomifeno o cu se empleó concomitantemente con gonadotrofinas. En asociación con el SH informado casos de anomalías transitorias en los análisis de función hepátic pueden estar acompañados por cambios morfológicos en la biopsia hepática. El un evento médico diferente del agrandamiento ovárico sin complicaciones. signos clínicos de este síndrome en los casos severos pueden incluirse agra ovárico de significación, síntomas gastrointestinales, ascitis, disnea, oliguria, pleural. Además, se han informado los siguientes síntomas asociados a este efusión pericárdica, anasarca, hidrotórax, abdomen agudo, hipotensión, in renal, edema pulmonar, hemorragia intraperitoneal y ovárica, trombosis venosa torsión ovárica y malestar respiratorio agudo. Los primeros síntomas que a presencia del SHEO son dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso. Pueden asimismo observarse niveles elevados de esteroide diversos grados de falta de balance de electrolitos, hipovolemia, hemoconce hipoproteinemia. Se han producido casos de muerte provocada por hipovolémico, hemoconcentración o tromboembolia. Debido a la fragilidad de l agrandados, el examen abdominal y el examen pélvico deberán realizarse d muy cuidadosa. Si se concreta la concepción, se puede producir la rápida hasta alcanzar la forma severa del síndrome. Para minimizar el riesgo a agrandamiento ovárico anormal ocasional asociado a la terapia con clomifeno, emplear la mínima dosis requerida para alcanzar los resultados clínicos esp agrandamiento máximo del ovario, sea fisiológico o anormal puede produci después de varios días de suspender la dosis recomendada de clomifeno

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

Laboratorios Bernabó

pacientes con síndrome de ovario poliquístico que normalmente son insens
gonadotrofina pueden tener una respuesta exagerada a las dosis usuales de
Por lo tanto, el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquísti
comenzar con la mínima dosis recomendada y el primer ciclo del tratamiento del
más breve posible **(Ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN).**
Si se produce el agrandamiento del ovario no se deberá continuar con el trata
clomifeno hasta tanto los ovarios recuperen el tamaño que tenían antes del trat
se deberá reducir la dosis del siguiente curso de tratamiento. El agrandamiento
la formación de quistes asociados con el tratamiento con clomifeno normal
revierten espontáneamente pocos días o semanas después de la suspe
tratamiento. En estos casos el beneficio potencial de un tratamiento pos
clomifeno debería ser mayor que los riesgos. A menos que exista la indicación
de laparotomía, dicho agrandamiento quístico siempre deberá tratarse de
conservadora. No se ha determinado la existencia de una relación causal
hiperestimulación ovárica y el cáncer de ovario. No obstante, como se ha sug
correlación entre el cáncer de ovario y la nuliparidad, la infertilidad y la edad, si l
ováricos no remiten espontáneamente se deberá realizar una evaluación exhau
descartar la presencia de neoplasia ovárica..

PRECAUCIONES:

Generales: Se deberá tener precaución en la selección de candidatas para el tr
con clomifeno. Es necesario realizar un examen pélvico antes del tratamiento
curso posterior de tratamiento con clomifeno **(Ver CONTRAINDICACI
ADVERTENCIAS).** Antes de iniciar el tratamiento se deberá explicar a la pa
objeto y los riesgos del tratamiento con clomifeno. Se debe dejar en claro que
del tratamiento con clomifeno es la ovulación para el posterior embarazo.
deberá asesorar a la paciente en particular respecto de los siguientes riesgos pot

Síntomas visuales: Se les deberá informar que ocasionalmente podrían ser
borrosa u otros síntomas visuales durante el tratamiento con clomifeno o poc
después del mismo. Se deberá informar a las pacientes que estos síntomas
pueden hacer que la conducción de vehículos o la operación de maquinarias
peligrosas que lo habitual, en particular en condiciones de iluminación vari
ADVERTENCIAS). Se le deberá solicitar a la paciente que informe de inm

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Laboratorios Bernabó

médico todo síntoma visual inusual que pudiera sentir. Si la paciente tiene algú visual se deberá suspender el tratamiento y se deberá realizar una oftalmológica completa.

Dolor o distensión abdominal/pélvica: Durante el tratamiento con clomifer después del mismo puede producirse un agrandamiento ovárico. A fin de min riesgos asociados al agrandamiento ovárico, se le deberá solicitar a la pac informe al médico todo dolor abdominal o pélvico, aumento de peso, malestar o que pudiera sentir después de tomar clomifeno **(Ver ADVERTENCIAS).**

Embarazo múltiple: Se deberá informar a la paciente que existe una mayor pr de embarazo múltiple, incluso de embarazo tubario bilateral y de embarazo intrauterino coexistentes cuando la concepción se produce en relación con el tr con clomifeno. Se deberá explicar las potenciales complicaciones y los ri embarazo múltiple.

Embarazo, pérdida del embarazo y anomalías congénitas: El médico deber el riesgo que implica cualquier embarazo, ya sea producido mediante induc ovulación con la ayuda de clomifeno o naturalmente. Se deberán informar a la la cual se tratará con clomifeno que los riesgos se incrementan cuando existe características o condiciones de cualquier mujer embarazada, es decir, edad de l del hombre, antecedentes de abortos espontáneos, genotipo Rh, anteced anormalidades menstruales, antecedentes de infertilidad, enfermedades orgánicas, diabetes, exposición a agentes infecciosos tales como rubeola, ant familiares de anomalías congénitas. En base a la evaluación de la paciente necesario procurar asesoramiento genético. La incidencia general de casos de congénitas que se han informado en relación con embarazos asociados al tr materno con clomifeno durante los estudios de investigación estuvo comprendi del rango de las referencias publicadas que se han informado para la pob general **(Ver CONTRAINDICACIONES: Embarazo).** Durante la investigación experiencia de pacientes con embarazo conocido (Tabla 1) revela un índice d espontáneos del 20,4% y el índice de nacimiento de fetos muertos del 1 **CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES).**

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones medicamentosas con el clomifeno.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo con animales que evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del citrato de clom administración por vía oral de clomifeno a ratas macho a dosis de 0,3 o 1 mg/kg un deterioro de la fertilidad mientras, que dosis más elevadas causaron temporaria. Dosis orales de 0,1 mg/kg/día administradas a ratas hembra inter temporariamente el patrón de frotis vaginal cíclico normal y evitaron la concepc de 0,3 mg/kg/día redujeron levemente el número de óvulos ovulados y de cuer mientras que 3 mg/kg/día inhibieron la ovulación.

Embarazo (Ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia Se desconoce si el clomifeno se excreta en la leche humana. Deb muchas drogas se excretan en la leche humana, se deberá tener precaución c administre clomifeno a mujeres en período de lactancia. En algunas pa clomifeno puede reducir la secreción de leche.

Cáncer de ovario: El uso prolongado de citrato de clomifeno en comprimi aumentar el riesgo de tumores ováricos limítrofes e invasores **(Ver REA ADVERSAS).**

REACCIONES ADVERSAS:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos

El clomifeno a las dosis recomendadas suele ser bien tolerado. Los efectos normalmente informados han sido leves y transitorios y la mayoría de inmediatamente después de la interrupción del tratamiento. En la Tabla 2 se ob experiencias adversas que informaron las pacientes tratadas con citrato de durante los estudios clínicos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

Laboratorios Bernabó

Tabla 2. Incidencia de efectos adversos en los Estudios Clínicos > 1 % (n=8

Efecto adverso
Agrandamiento ovárico
Enrojecimiento vasomotor
Malestar / distensión / hinchazón abdominal / pélvica
Náuseas y vómitos
Malestar mamario
Síntomas visuales: visión borrosa, visión de luces, ondas, quejas por motivos oculares no especificados, fotofobia, diplopía, escotoma, fosfeno
Cefalea
Sangrado uterino anormal
Pequeñas hemorragias intermenstruales, menorragia

* Incluye 498 pacientes cuyos informes pueden haber sido duplicados en los totales pudieron distinguirse como tales. Excluye a 47 pacientes que no informaron los d síntomas.

En un porcentaje menor al 1% se han informado los siguientes efectos adverso los ensayos clínicos: Abdomen agudo, aumento del apetito, constipación, de rash, depresión, diarrea, mareos, fatiga, pérdida/caída del cabello, increme frecuencia/volumen urinario, insomnio, tensión nerviosa., sequedad vagina aumento/pérdida de peso. Las pacientes sometidas a tratamiento con clomifen presentar una elevación en los niveles séricos de desmosterol. Esto probable deba a una directa interferencia con la síntesis del colesterol. Sin embargo, los séricos de las pacientes que recibieron la dosis recomendada de clomifeno alteraciones de significación. Con escasa frecuencia se han informado casos de ovario en pacientes que hubieran recibido drogas para la fertilidad. La infertil factor de riesgo primario del cáncer de ovario; no obstante, los datos epider sugieren que el uso prolongado de clomifeno puede incrementar el riesgo d ováricos limítrofes o invasores.

Efectos adversos informados con posterioridad a la comercialización

Se han informado espontáneamente las siguientes experiencias adversas rel con el clomifeno: Se desconoce la relación de causa y efecto entre los siguient y la administración de clomifeno.

Dermatológicos: Acné, reacción alérgica, eritema, eritema multiforme, eritem hipertricosis, prurito.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 2003.-

Laboratorios Bernabó

Sistema nervioso central: Cefalea, migraña, parestesia, convulsiones, cerebrovascular, síncope.

Efectos psiquiátricos: Ansiedad, irritabilidad, ciclotimia, psicosis.

Trastornos visuales: Acomodación anormal, cataratas, dolor ocular, edema neuritis óptica, fotopsia, desprendimiento vítreo posterior, hemorragia retinal, retinal, espasmo vascular retinal, pérdida temporaria de la visión.

Cardiovasculares: Arritmia, dolor de pecho, edema, hipertensión, palpitacion embolia pulmonar, falta de aire, taquicardia, tromboflebitis.

Músculo-esqueléticos: Artralgia, dolor de espalda, mialgia.

Hepáticos: Aumento de las transaminasas, hepatitis.

Neoplasias: Hígado (hemangiosarcoma hepático, adenoma de células carcinoma hepatocelular); mamas (enfermedad fibroquística, carcinoma d endometrio (carcinoma de endometrio); sistema nervioso (astrocitoma, tumor h prolactinoma, neurofibromatosis, glioblastoma, absceso cerebral multiforme (luteoma del embarazo, quiste dermoideo de ovario, carcinoma de ovario); trom (mola hidatiforme, coriocarcinoma); otros (melanoma, mieloma, quistes carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin, carcinoma de lengua; car vejiga) y neoplasias en la descendencia (tumor neuroectodérmico, tumo hepatoblastoma, leucemia linfocítica).

Genitourinarios: Endometriosis, quiste ovárico (el agrandamiento ovárico o l podrían verse complicados por la torsión anexal), hemorragia ovárica, embara hemorragia uterina.

Cuerpo en general: Fiebre, tinitus, debilidad.

Otros: Leucocitosis, trastorno tiroideo.

Anomalías fetales/neonatales: También se han informado las siguientes fetales durante el seguimiento posterior a la comercialización: retraso en el desarrollo óseo anormal incluidas malformaciones esqueléticas del cráneo, ro nasales, mandíbulas, manos, extremidades (ectromelia incluida amelia, he focomelia), pies y articulaciones, malformaciones tisulares incluido falta de anal, fístula traqueoesofágica, hernia diafragmática, agenesia renal, dis malformaciones del ojo y lente (cataratas), oídos, pulmones, corazón (defecto ventricular y tetralogía de Fallot) y genitalia; enanismo, sordera, retard alteraciones cromosómicas, y defectos del tubo neural (incluso anencefalia).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y e /2003.-

Laboratorios Bernabó

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA No se han informado datos resp
tolerancia, abuso o dependencia relacionados con el clomifeno.

SOBREDOSIS:

Signos y síntomas: No se han informado los efectos tóxicos que acomp
sobredosis aguda de clomifeno. Los signos y síntomas de la sobredosis como
del uso de una dosis superior a la recomendada durante el tratamiento con
incluyen náuseas, vómitos, enrojecimiento vasomotor, visión borrosa, visión c
escotoma, agrandamiento ovárico con dolor pélvico o abdomi
CONTRAINDICACIONES: Quiste ovárico).

DL_{50} oral: La DL_{50} oral aguda del clomifeno es de 1700 mg/kg en ratones y de 5
en ratas. Se desconoce la dosis tóxica en seres humanos.

Diálisis: Se desconoce si el clomifeno es dializable.

Tratamiento: En caso de sobredosis, se deberán adoptar las medidas c
apropiadas además de la descontaminación gastrointestinal.

**"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospit
más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777"
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

PRESENTACION: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40,
comprimidos. En cuanto a los envases conteniendo 70, 80, 90 100, 200, 5
comprimidos serán de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACION y ALMACENAMIENTO:
Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y
/2003.-

Laboratorios Bernabó

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Dr. Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Fecha de última revisión: / /

Elaborado y/o acondicionado en: Austria Norte 1277, CP1617, Tigre, Pr[redacted] Buenos Aires.

anmat
LOPEZ GONZALEZ Vicente
CUIL 20113869950

firma Digital
CARPANI Luis Matías

LIM[redacted] Rodolfo
CUIL [redacted]932

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y [redacted]/2003.-

Proyecto de rótulos - primario (*Blister*)

CLOMIFEM

CLOMIFENO CITRATO 50 mg

Vencimiento:

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Laboratorios Bernabó

firma Digital

CARPANI Luis Matías

LOPEZ GONZALEZ Vicente
CUIL 20113869950

LIME[redacted] Rodolfo
CUIL [redacted]32

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el [redacted]2003.-

Laboratorios Bernabó

Proyecto de rótulo estuche - *secundario* **Contenido: 7** [redacted]s

Industria Argentina **Venta** [redacted]a

CLOMIFEM

CLOMIFENO CITRATO 50 mg

Comprimidos

Vencimiento

Composición:

Cada comprimido contiene:

Citrato de Clomifeno 50,00 mg

Excipientes: c.s

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Elaborado y/o acondicionado en: Austria Norte 1277, CP1617, Tigre, Provincia d[redacted] Aires.

NOTA: Este texto repite en los envases con 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50 y 60 compri[redacted] cuanto a los envases conteniendo 70, 80, 90 100, 200, 500 y 1000 comprimidos serán HOSP[redacted]O EXCLUSIVO.

LIM[redacted]l Rodolfo
CUIL[redacted]932

anmat

CARPANI Luis Matías

anmat

LOPEZ GONZALEZ Vicente
CUIL 20113869950

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y [redacted]/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio Presid rrollo Social Nación

osto de 2020

DISPOSICIÓN N° 5742

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59264

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000307-19-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
CLOMIFENO CITRATO 50 mg - COMPRIMIDO	66232

SIER o Daniel
CUIL 85

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506; el Decreto N° 2628/2 N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud — Ministerio ... Presid... — ...rrollo Social ... Nación

Buenos Aires, 10 DE AGOS... ...0.-

DISPOSICIÓN N° 5742

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL RE... DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (R...

CERTIFICADO N° 59264

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de M... ...cos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se ... la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), ...evo producto con los siguientes datos identificatorios característicos...

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BERNABO S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6556

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CLOMIFEM

Nombre Genérico (IFA/s): CLOMIFENO CITRATO

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmac...

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2... N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CLOMIFENO CITRATO 50 mg

Excipiente (s)
CELULOSA 47,65 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,7 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 200 mcg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 142,95 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/... ...TICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 7, 10... COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 7, ... , 20, 28, 30, 40, 50 Y 60 COMPRIMIDOS. EN CUANTO A LOS ENVASES C... ...NDO 70, 80, 90 100, 200, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SERÁN DE USO H... ...RIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 70 DE U... ...SIVO HOSPITALARIO, 80 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 90 DE ... ...LUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 200 ... ...XCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000... EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 0° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE... ...AL EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/... N° 283/2003.-

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G03GB02

Acción terapéutica: Estimulante de la ovulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: El clomifeno está indicado para el tratamiento de [illegible]iones ovulatorias en mujeres que deseen quedar embarazadas. Se de[illegible]rtar los impedimentos para quedar embarazada o bien se los debe trata[illegible]amente antes de comenzar el tratamiento con clomifeno. Entre las paci[illegible]tienen mayor probabilidad de éxito con el tratamiento con clomifeno se[illegible]aquéllas que padecen de síndrome de ovario poliquístico, síndrome de ar[illegible] galactorrea, amenorrea psicogénica, amenorrea post-administra[illegible] anticonceptivos orales y ciertos casos de amenorrea secundaria [illegible]ía indeterminada. En estos casos es importante programar la frecu[illegible]as relaciones sexuales en función de la ovulación. Un gráfico de la [illegible]ra corporal basal y otras pruebas apropiadas pueden ayudar a la p[illegible]al médico a determinar si se ha producido la ovulación. Una vez que se ha[illegible]ado la ovulación, cada ciclo de tratamiento de clomifeno debe comenza[illegible]adamente el quinto día del ciclo. No se recomienda el tratamiento cíclico p[illegible] por un término total superior a los seis ciclos aproximadamente (incluic[illegible]clos ovulatorios). El clomifeno está únicamente indicado para las pac[illegible]n disfunción ovulatoria comprobada que cumplen con las siguiente[illegible]nes. 1. Pacientes que no estén embarazadas. 2. Pacientes que no teng[illegible] ováricos. El clomifeno no debe ser utilizado en pacientes con agrandamier[illegible]o, salvo en aquéllas con síndrome ovárico poliquístico. Es necesario el ex[illegible]vico antes del primero y de cada uno de los subsiguientes ciclos de tratami[illegible]clomifeno. 3. Pacientes que no presenten sangrado vaginal anormal. Si obs[illegible] sangrado vaginal anormal, la paciente deberá ser evaluada cuidadosamen[illegible]escartar la presencia de lesiones neoplásicas. 4. Pacientes con función hep[illegible]nal.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2[illegible] N° 283/2003.-

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Loca[illegible] ís
BRIA PHARMA S.A.	3821/13	AUSTRIA NORTE 1277	BARR[illegible] PÚBLICA TRON[illegible] GENTINA TALA[illegible] BUEN[illegible] AIRES[illegible]

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Loca[illegible] s
BRIA PHARMA S.A.	3821/13	AUSTRIA NORTE 1277	BARRI[illegible] ÚBLICA TRON[illegible] ENTINA TALAR[illegible] BUEN[illegible] AIRES[illegible]

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Loca[illegible] ís
BRIA PHARMA S.A.	3821/13	AUSTRIA NORTE 1277	BARR[illegible] PÚBLICA TRON[illegible] GENTINA TALA[illegible] BUEN[illegible] AIRES[illegible]
LABORATORIOS BERNABO S.A.	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR N°3863, ESQ. BRASIL	TORT[illegible] PÚBLICA - BUE[illegible] GENTINA AIRES[illegible]

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir [illegible] del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000307-19-7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/[illegible] N° 283/2003.-

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/... N° 283/2003.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/200... ° 283/2003.-