



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-13014-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-003167-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003167-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RAYMOS S.A.C.I., solicita la aprobación de nueva condición de venta y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ONEFIN / DONEPEZIL CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DONEPEZIL CLORHIDRATO 5 mg – 10 mg; aprobada por Certificado N° 48.324.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Ley N° 16.463 y del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que existen en plaza productos con similar formulación y condición de expendio a la peticionada.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO RAYMOS S.A.C.I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONEFIN / DONEPEZIL CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DONEPEZIL CLORHIDRATO 5 mg – 10 mg, la nueva condición de venta que en lo sucesivo será: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

ARTICULO 2º. - Autorízase a la firma LABORATORIO RAYMOS S.A.C.I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ONEFIN / DONEPEZIL CLORHIDRATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, DONEPEZIL CLORHIDRATO 5 mg – 10 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2017-26569331-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 5 mg) – IF-2017-26569284-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 10 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT;

ARTICULO 3º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.324 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003167-17-2

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.27 09:46:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUT
30715117564
Date: 2017.12.27 09:46:43 -0300



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**
Cuba 2760- C1428AET- CABA
Director Técnico: Gustavo Aguirre, Farmacéutico

Fecha de última revisión:/...../.....

*Mismo texto para 15, 20, 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo M. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Farmacéutico
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26569331-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Noviembre de 2017

Referencia: rótulo 5 mg 3167-17-2 certif 48.324.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.02 13:25:44 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.02 13:25:45 -0300



RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULO

ONEFIN® 10

DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg

Comprimidos
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula:

ONEFIN 10

Cada comprimido de ONEFIN 10 contiene: Donepecilo Clorhidrato 10 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 218.50 mg, Almidón glicolato de sodio 15.00 mg, Dióxido de silicio coloidal, 3.50 mg, Estearato de magnesio 3 mg.

CONSERVACION

En su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN

*14 comprimidos.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas "

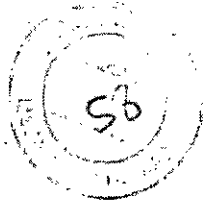
"Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°48.324

RAYMOS S.A.C.I. 2017-26569284-APN-DERS/AA-COM-AT
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta os Obligado 2775 C1420ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**
Cuba 2760- C1428AET- CABA
Director Técnico: Gustavo Aguirre, Farmacéutico

Fecha de última revisión:/...../.....

*Mismo texto para 15, 20, 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

IF-2017-26569284-APP-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26569284-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Noviembre de 2017

Referencia: rótulo 10 mg 3167-17-2 certif 48.324

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.02 13:25:32 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.02 13:25:32 -03'00'



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A03

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4768-2625

laboratorios@raymos.com

38

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

ONEFIN® 5 -10

DONEPECILO CLORHIDRATO 5 mg/ 10 mg

Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Formula:

ONEFIN 5

Cada comprimido contiene: Donepecilo Clorhidrato 5 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 109.25 mg, Almidón glicolato de sodio 7.50 mg, Dióxido de silicio coloidal, 1.75 mg, Estearato de magnesio 1.50 mg.

ONEFIN 10

Cada comprimido contiene: Donepecilo Clorhidrato 10 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 218.50 mg, Almidón glicolato de sodio 15.00 mg, Dióxido de silicio coloidal, 3.50 mg, Estearato de magnesio 3 mg.

Código ATC: N06 DA02

Indicaciones:

ONEFIN está indicado para el tratamiento de demencia leve a moderada de tipo Alzheimer. Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, como así también en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

ACCIÓN FARMACOLOGICA:

Las teorías actuales acerca de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer atribuyen a la existencia de los signos y síntomas cognitivos a una deficiencia en la neurotransmisión colinérgica. Se postula que el clorhidrato de Donepecilo ejerce su efecto terapéutico mediante el incremento de la función colinérgica.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Wensleben
Apoderado

página 1 de 10



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AE1

Buenos Aires, Argentina

Tel: 54 11 4701-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

neurotransmisión colinérgica. Se postula que el clorhidrato de Donepecilo ejerce su efecto terapéutico mediante el incremento de la función colinérgica. Esto se lleva a cabo a través del aumento de la concentración de acetilcolina por la inhibición reversible de su hidrólisis por la acetilcolinesterasa. Si este mecanismo de acción propuesto es correcto, el efecto del Donepecilo puede reducirse a medida que el proceso de la enfermedad avanza y un menor número de neuronas colinérgicas quedan funcionalmente intactas. No hay evidencia de que el Donepecilo altere el curso del proceso de demencia subyacente. En un estudio clínico de 30 semanas de duración 473 pacientes elegidos al azar recibieron dosis únicas de placebo, 5mg/día o 10 mg/día de Donepecilo.

El estudio se dividió en una fase de tratamiento activo ciego de 24 semanas seguida de un período de placebo simple ciego a 6 semanas. El estudio se diseñó para comparar las dosis fijas de 5 mg /día o 10 mg/día de Donepecilo con el placebo.

Sin embargo, para corregir la probabilidad de aparición de efectos colinérgicos; el tratamiento de 10 mg/día se inició luego de un tratamiento inicial de siete días con dosis de 5 mg /día. Luego de 6 semanas de discontinuado el tratamiento, los valores de escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer para los grupos tratados con Donepecilo, no tuvieron diferencias apreciables con respecto a aquellos del Placebo, esto sugiere que los beneficios del Donepecilo de atenúan luego de 6 semanas de discontinuado el tratamiento y no representan un cambio en la enfermedad subyacente. No hubo evidencia de un efecto rebote luego de 6 semanas de la discontinuación abrupta de la terapia.

Farmacocinética Clínica: Donepecilo se absorbe bien con una biodisponibilidad oral relativa del 100% y alcanza las concentraciones plasmáticas pico en 3 o 4 horas. La farmacocinética es lineal en un rango de dosis de 1 a 10 mg administrados una vez al día. La comida y el momento de la administración no influyen el grado de absorción.

La vida media de eliminación del Donepecilo es de aproximadamente 70 horas y el clearance aparente en plasma de 0,13 litro/hora/kg. Luego de una administración múltiple el Donepecilo se acumula en plasma de 4 a 7 veces la dosis, y el estado estacionario se alcanza dentro de los 15 días. EL volumen de distribución en el estado estacionario es de 12 litros/kg. El Donepecilo se une en aproximadamente un 96% a proteínas plasmáticas, principalmente albúminas (75%) y alfa 1 acidoglicoproteínas (21%), en un rango de concentración de 2 a 1000 ng/ml. El Donepecilo se excreta por orina tanto como droga, inalterada, como un alto grado de metabolismo que origina 4 metabolitos principales dos de los cuales se conoce que son activos, y metabolitos menores que no han sido identificados. Donepecilo se metaboliza por las isoenzimas CYP 450 2D6 y 3a4 y sufre glucuronización. Luego de una administración de Donepecilo marcado por la radioactividad en plasma expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como Donepecilo intacto (53%) y como 6-O-desmetil-Donepecilo (11%), el cual se cree inhibe la acetilcolinesterasa de la misma forma que el

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

página 2 de 16

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A05

Planta: Caba 2760 C1420AET

Buenos Aires, Argentina

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4768-2625

laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Donepecilo in vitro y que fue encontrado en plasma en una concentración igual al 20% del Donepecilo.

Poblaciones especiales: *Enfermedad hepática: En un estudio sobre 10 pacientes con cirrosis alcohólica estable, el clearance de Donepecilo disminuyó en un 20% con respecto a 10 sujetos sanos comparados por edad y por sexo.

*Enfermedad renal: En un estudio de 4 pacientes con daño renal moderado a severo (ClCr <22ml/min/1.73m²) el clearance de Donepecilo fue igual en 4 sujetos sanos comparados por edad y por sexo.

*Edad: No se efectuó un estudio formal de la farmacocinética de Donepecilo para determinar diferencias relacionadas con la edad. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas principales, medidas durante el monitoreo terapéutico de la droga de pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer, son comparables a aquellas observadas en voluntarios jóvenes y sanos.

*Sexo y raza: No fue efectuado un estudio farmacocinético específico para investigar los efectos del sexo y la raza en la disponibilidad de Donepecilo. Sin embargo, análisis farmacocinéticos retrospectivos indican que el sexo y la raza (caucásica y Amarilla) no afectaron el clearance de Donepecilo.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. El diagnóstico debe estar basado en criterios aceptados (por ejemplo DSM IV o NINDS-ADRDA) Se recomienda iniciar la terapia solo cuando un cuidador o familiar esté disponible para monitorear regularmente la administración del fármaco en forma concreta.

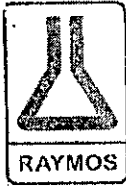
El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de colinesterasa puede continuarse mientras exista un claro beneficio terapéutico para el paciente. Por lo tanto, el beneficio clínico de los inhibidores de colinesterasa debe reevaluarse luego de un periodo prudencial. La discontinuación debe ser considerada cuando la evidencia de un efecto terapéutico no sea marcada clínicamente. No se puede predecir la respuesta individual de cada paciente a los inhibidores de colinesterasa.

La dosis inicial recomendada es de una única dosis de 5 mg diarios administrados de preferencia antes de acostarse, pudiéndose tomar con o sin alimentos. La dosis de 5 mg debe administrarse durante un periodo no menor a un mes, hasta alcanzar los primeros indicios de respuesta al tratamiento. Una vez transcurrido este periodo la dosis se puede aumentar a 10 mg en una sola toma. Las dosis mayores de 10 mg no brindaron un beneficio clínico significativamente mayor a las de 5 mg. De todas maneras una dosis diaria de Donepecilo puede causar un beneficio adicional en algunos pacientes. La evidencia de estudios controlados indica que la dosis de 10 mg, con una determinación por semana, esta probablemente más relacionada que la dosis de 5 mg a la mayor incidencia de los efectos adversos colinérgicos.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

página 3 de 16

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

42

ORIGINAL

CONTRAINDICACIONES

El Donepecilo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Donepecilo Clorhidrato o a derivados de la Piperidina.

ADVERTENCIAS

Las recomendaciones o resultados obtenidos de los estudios clínicos en paciente con demencia tipo Alzheimer no deberían ser extrapolados a las personas con deterioro cognitivo leve.

Anestesia: El Donepecilo es un inhibidor de la Acetilcolinesterasa, por la cual es probable que exagere los efectos de relajación muscular similares a los provocados por succinilcolina durante la anestesia.

Condiciones cardiovasculares: Debido a su acción farmacológica los inhibidores de la Acetilcolinesterasa pueden tener efectos vagotónicos sobre el ritmo cardiaco. (por ejemplo bradicardia) . El potencial de esta acción puede ser particularmente importante en pacientes con enfermedades de la conducción supraventricular cardíaca. Se han reportado episodios de síncope asociados al uso de Donepecilo.

Condiciones gastrointestinales: Mediante su acción primaria los inhibidores de la Acetilcolinesterasa pueden aumentar la acción de jugo gástrico debido al aumento de actividad colinérgica. Los pacientes deben ser estrictamente monitoreados en busca de síntomas de hemorragia intestinal activa oculta, especialmente en paciente con un mayor riesgo de desarrollar úlceras, por ejemplo aquellos con historia de úlceras o los que reciben concurrentemente drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINE). Los estudios clínicos de Donepecilo no han demostrado un aumento en la incidencia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal relacionada con el placebo.

Donepecilo ha demostrado producir diarrea, náuseas y vómitos. Cuando estos efectos ocurren, aparecen con más frecuencia con la dosis diaria de 10 mg que con la de 5 mg por día. En la mayoría de los casos han sido leves y pasajeros, a veces duraron de una a tres semanas y se resolvieron durante el uso continuo de Donepecilo.

Genitourinarias: Aunque no se observaron durante los estudios clínicos de Donepecilo, los colinomiméticos pueden causar retención urinaria.

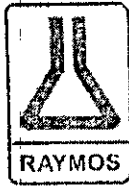
Condiciones neurológicas: se cree que los colinomiméticos poseen potencias para causar convulsiones generalizadas. De cualquier manera una falla en la actividad también puede ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Condiciones pulmonares: Debido a su acción colinomimética, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cuidado a pacientes con historia de asma o enfermedad obstructiva pulmonar.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Jvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AOS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires Argentina

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2525

laboratorios@raymos.com

43

ORIGINAL

PRECAUCIONES

Efectos del Donepecilo en el metabolismo de otras drogas; no se han realizado estudios clínicos in vivo a fin de determinar el efecto de Donepecilo en el clearance de otras drogas metabolizadas por CYP 3^a4 (por ejemplo, Cisaprida, Terfenadina) o por CYP 2D6 (por ejemplo, Imipramina). De cualquier manera, estudios in vitro han demostrado un bajo grado de unión a estas enzimas (K1 alrededor de 50-130 nM) que administra una concentración plasmática terapéutica de Donepecilo (164nM), indica un poco probabilidad de interferencia.

Se desconoce si el Donepecilo tiene efectos de inducción enzimática.

Efectos de otras drogas en el metabolismo del Donepecilo: El Ketoconazol y la Quinidina, inhibidores de CYP450, 3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben, in vitro, el metabolismo de Donepecilo. Se desconoce si hay efectos clínicos de estos inhibidores. Inductores de CYP 2D6 y CYP 3a4 (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Dexametasona, Rifampicina y Fenobarbital), pueden aumentar el grado de eliminación de Donepecilo.

Uso con anticolinérgicos: debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa tiene el potencial de interferir con medicamentos que contengan drogas anticolinérgicas.

Uso con colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: puede esperarse un efecto sinérgico cuando inhibidores de la colinesterasa se administraran concurrentemente con succinilcolina, agentes bloquean neuromusculares similares o antagonistas colinérgicos tales como Betanecol.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño en la Fertilidad: No se han completado los estudios de carcinogenicidad de Donepecilo.

El Donepecilo no fue mutagénico en Ames de mutación reversa en bacteria. Se observaron algunos efectos clastogénicos en las pruebas de aberración de cromosomas realizadas en cultivos de células de pulmones de hámster chino. El Donepecilo no fue clastogénico en las pruebas de micronúcleos realizadas in vivo en ratas. Donepecilo no tuvo efecto en la fertilidad de ratas en dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m²).

Embarazo Categoría C: estudios teratogénicos realizados en ratas a dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m²) y en conejos preñadas a dosis de hasta 10 mg/kg/día

(Aproximadamente 16 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m²) no revelaron ninguna evidencia de potencial teratogénico de Donepecilo. No obstante, en un estudio en el cual ratas preñadas recibieron hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado para la dosis humana en mg/m²), en el día 17 de gestación y en el día 20 de gestación, hubo un aumento en la mortalidad de los embriones.

RAYMOS S.A.C.I.

Gustavo M. Aguirre

Farmacéutico página 5 de 16
Dirección Técnico

RAYMOS S.A.C.I.

Christian Von Alvensleben
Aprobado



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428ACT

Buenos Aires, Argentina

Tel: 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

incremento en los nacimientos de crías muertas y una ligera disminución en la supervivencia de las crías en el día 4 posterior al parto; la siguiente dosis más baja probada fue de 3 mg/kg/día. No hay estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. El Donepecilo debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica los riesgos para el feto.

Lactancia: Se desconoce si el Donepecilo es excretado en la leche humana. El uso de Donepecilo no está indicado durante la lactancia.

Uso pediátrico: no se realizaron estudios adecuados y bien controlados que documenten la seguridad y eficacia del Donepecilo.

Interacciones con otras drogas:

Drogas con alta unión a proteínas: se han llevado a cabo estudios de desplazamiento de fármacos in vitro entre estas drogas unidas en alta proporción (96%) y otras drogas, como Furosemida, Digoxina y Warfarina. El Donepecilo a concentraciones de 0.3 a 10 mg/ml no afectó la unión de Furosemida (5 mg/ml), Digoxina (2 mg/ml) y Warfarina (3mg/ml) a la Albúmina humana. En forma similar, la unión de Donepecilo a la Albúmina humana no fue afectada por Furosemida, Digoxina y Warfarina.

Efecto del Donepecilo en el metabolismo de otras drogas: Ninguna prueba clínica in vivo investigó el efecto de Donepecilo en el clearance de drogas metabolizadas por el CYP 3 A 4 (por ejemplo Cisaprida y Terfenadina) o por el CYP 2D6 (por ejemplo Imipramina. Sin embargo, estudios in vitro muestran una baja proporción de unión a estas enzimas (k_1 : 50-130 nM) que, habiéndose administrado las concentraciones terapéuticas plasmáticas de Donepecilo (164 nM), indican una pequeña probabilidad de interferencia.

No se conoce si Donepecilo posee capacidad de inducción enzimática.

Estudios farmacocinéticos formales han evaluado la capacidad de interacción de Donepecilo con Teofilina, Cimetidina Warfarina y Digoxina. No se observaron efectos en la farmacocinética de estas drogas.

Efectos de otras drogas en el metabolismo de Donepecilo: Ketoconazol y Quinidina, inhibidores de los CYP 450 3 A 4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de Donepecilo in vitro. No se conoce si existe un efecto clínico de estos inhibidores. Los inductores de CYP 2D6 y 3 A 4 (por ejemplo Fenitoina, Carbamazepina, Dexametasona, Rifampina y Fenobarbital) pueden incrementar el grado de eliminación de Donepecilo.

Estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo de Donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de Digoxina o Cimetidina.

Si usted está tomando algún medicamento está embarazada o amamantando, consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones leves a moderadas de la enfermedad de Alzheimer que conducen a la discontinuación del tratamiento: los porcentajes de discontinuación debido a los efectos obtenidos en estudios clínicos con Donepecilo 5 mg/kg, fueron comparables al grupo placebo en aproximadamente 5%. El grado de discontinuación de paciente que recibieron en 7 días dosis escalonadas de 5 mg/día a 10 mg/día, fue mayor al 13%.

Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación ocurrieron en al menos 2% de los pacientes y con una incidencia igual al doble de la observada en pacientes del grupo placebo y se detallan en la siguiente tabla:

Reacciones adversas más frecuentes de los estudios clínicos que conducen a la discontinuación por grupo de dosis:

Grupo	Placebo	5 mg/día de Donepecilo	10 mg/día de Donepecilo
Pacientes elegidos por aleatoriedad	355	350	315
Evento/ % de discontinuación			
Náusea	1%	1%	3%
Diarrea	0%	< 1%	3%
Vómitos	< 1%	< 1%	2%

Efectos adversos observados con más frecuencia en asociación con el uso del Donepecilo: los efectos adversos más comunes, descriptos como aquellos que ocurren con una frecuencia de al menos 5 % en pacientes que recibieron 10 mg/día y el doble de la frecuencia observada con placebo se predicen en gran manera por los efectos colinomiméticos del Donepecilo. Estos incluyen náuseas, diarrea, insomnio, vómitos, calambres musculares, fatiga, anorexia. Estas reacciones adversas fueron frecuentemente leves y pasajeras y se resolvieron durante el tratamiento con Donepecilo, sin ser necesaria una modificación de la dosis.

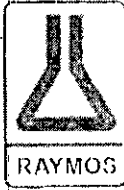
Existe evidencia que sugiere que la frecuencia de estas reacciones adversas comunes puede ser afectada por el tiempo de determinación.

En un estudio abierto que se realizó con 269 pacientes que recibieron placebo en los estudios de 15 y 30 semanas, se efectuaron determinaciones para dosis de 10

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico

Director Técnico página 7 de 16

IF-2017-26570257-APN-
DERM#ANMAT
RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AUS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina
Tel: 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

47

ORIGINAL

Sistema u órgano /Efecto adverso	Placebo	Donepecilo
Porcentaje de pacientes con algún efecto adverso	72	74
El cuerpo en su totalidad		
Dolor de cabeza	9	10
Dolores en diversos lugares	8	9
Accidentes	6	7
Fatiga	3	5
Sistema Cardiovascular		
Síncope	1	2
Aparato Digestivo		
Náuseas	6	11
Diarrea	5	10
Vómitos	3	5
Anorexia	2	4
Sangre y Sistema Linfático		
Equimosis	3	4
Sistema Metabólico y Sistema Nutricional		
Disminución de peso	1	3
Sistema Musculoesquelético		
Calambres	2	6
Artritis	1	2
Sistema Nervioso		
Insomnio	6	9
Vértigo	6	8
Depresión	< 1	3
Sueño anormal	0	3
Somnolencia	< 1	2
Sistema Urogenital		
Micción frecuente	1	2

Otros efectos adversos observados durante los estudios clínicos:

IF-2017-26570257-APM-DERM#ANMAT
RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico
Christian von Alvensleben
Moderado
página 9 de 16



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Donepecilo ha sido administrado en más de 1700 individuos durante los ensayos clínicos alrededor del mundo. Aproximadamente 1200 de estos pacientes recibieron tratamiento por al menos 6 meses. Los ensayos controlados y sin controlar en los Estados Unidos incluyeron aproximadamente 900 pacientes. En relación con la dosis más alta de 10 mg/día, esta población incluye 650 pacientes bajo tratamiento por 3 meses, 475 pacientes bajo tratamiento por 6 meses y 116 pacientes bajo tratamiento por más de 1 año. El rango de exposición al paciente es de 1 a 1214 días.

Los signos y síntomas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante 3 estudios clínicos controlados y dos ensayos a carátula abierta en los Estados Unidos se registraron como eventos adversos por los investigadores clínicos utilizando terminología de su propia elección. A fin de ofrecer una estimación general de la proporción de individuos que tengan tipos de eventos similares, los eventos se agruparon en un número menor de categorías estandarizadas utilizando un diccionario COSTART modificado y las frecuencias de los eventos se calcularon a lo largo de todos los estudios. Estas categorías se utilizan en el siguiente listado. Las frecuencias representan la proporción de 900 pacientes de estos ensayos que hayan experimentado ese evento mientras estaban bajo tratamiento con Donepecilo. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron al menos dos veces, excepto por aquellos que se mencionan en los Cuadros 2 ó 3, los términos COSTART que sean demasiado generales para ser informativos o eventos con menores posibilidades de ser generador por el uso de la droga. Los eventos se clasifican por sistema corporal y se mencionan usando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes - aquellos que ocurren en al menos 1/100 pacientes; eventos adversos poco frecuentes - aquellos que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos efectos adversos no están necesariamente relacionados con el tratamiento de Donepecilo y, en la mayoría de los casos, se observaron a una frecuencia similar a la de los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados. No se observaron eventos adversos adicionales importantes en estudios realizados fuera de los Estados Unidos.

***El cuerpo en su totalidad:** con frecuencia aparecen gripe, dolor en el pecho y dolor de muelas. Con poca frecuencia se da, fiebre, edema fácil, edema periorbital, hernia hiatal, abscess, celulitis, escalofríos, enfriamiento generalizado, sensación de opresión y pesadez de la cabeza, languidez.

***Sistema Cardiovascular:** con frecuencia, hipertensión, vasodilatación, fibrilación atrial, sofocos, hipotensión. De manera poco frecuente se producen, angina de pecho, hipotensión postural, infarto del miocardio, bloqueo atrioventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis venosa profunda.

***Sistema Digestivo:** frecuentemente se da incontinencia fecal, hemorragia gastrointestinal, distensión dolor epigástrico.

RAYMOS S.A.C.I.

Gustavo H. Aguirre

Farmacéutico

Director Técnico

IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.

Christian von Alvensleben

Abogado

Página 10 de 16



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AD5

Planta: Cobi 2760 C1429AET

Buenos Aires, Argentina

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Poco frecuentemente aparecen eructos, gingivitis, aumento del apetito, flatulencias, abscesos periodontales, coledocitis, diverticulitis, baboseo, sequedad bucal, úlcera labial, gastritis, colon irritable, edema lingual, gastroenteritis, aumento de las transaminasas, hemorroides, íleo, aumento de sed, ictericia, melena, sensación anormal de sed aumentada, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

***Sistema endocrino:** Con poca frecuencia se dan diabetes mellitus, bocio.

***Sangre y Sistema linfático:** con poca frecuencia aparecen anemia, trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

***Trastornos metabólicos y nutricionales:** con frecuencia aparece deshidratación. Infrecuentemente se producen gota, hipocalcemia, aumento de la creatina quinasa, hiperglicemia, aumento de peso, aumento de lactato deshidrogenasa,

***Sistema musculoesquelético:** Frecuentes: fracturas de huesos; infrecuentes: debilidad muscular, fasciculación muscular.

***Sistema nervioso:** frecuentemente aparecen delirios, temblores, irritabilidad, parestesia, agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llantos anormales, nerviosismo, afasia.

Con poca frecuencia se producen accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, ataque isquémico pasajero, inestabilidad emocional, neuralgia, enfriamiento (localizado), espasmos musculares, disforia, caminata anormal, hipertonia, hipoquinesia, neurodermatitis, entumecimiento (localizado), paranoia, disartria, disfasia, hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo, estimulación eléctrica.

***Sistema respiratorio:** Con frecuencia: dispnea, dolor de garganta, bronquitis; se dan de manera infrecuente: epistaxis, goteo posnasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancia, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea del sueño, ronquidos.

***Piel y apéndices:** Frecuentes: prurito, diaforesis, urticaria; Infrecuente: dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fúngica, herpes zoster, hirsutismo, estrías de la piel, transpiración nocturna, úlcera de la piel.

***Sentidos especiales:** Frecuentes: catarata, irritación ocular, visión borrosa; infrecuentes: ojos secos, glaucoma, dolor de oídos, tinnitus, blefaritis, disminución de la audición, hemorragia de la retina, otitis externa, otitis media, sabor desagradable en boca, hemorragia de conjuntiva, zumbido en los oídos, mareo causado por movimiento.

***Sistema urogenital:** Frecuentes incontinencia urinaria, nocturia; Infrecuentes: disuria, hematuria, urgencia urinaria, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia de próstata, pielonefritis, imposibilidad para vaciar la vejiga, fibroadenosis de mama, mama fibroquística, mastitis, piuria, disfunción renal, vaginitis.

Eventos adversos graves por enfermedad de Alzheimer que llevan a la discontinuación

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

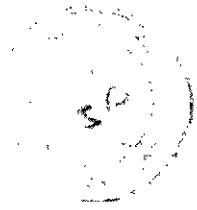
IF-2017-26570267-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

página 11 de 16



RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AUS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com



ORIGINAL

Los índices de discontinuación provenientes de los ensayos clínicos controlados de Donepecilo debido a los eventos adversos para los pacientes bajo administración de Donepecilo fueron, aproximadamente de 12% en comparación con el 7% de los pacientes bajo la administración de placebo.

Los eventos adversos más comunes que llevan a la discontinuación, definidos como aquellos que ocurran en al menos 2% de los pacientes bajo administración de Donepecilo y a una frecuencia doble observada en los pacientes bajo administración de placebo fueron anorexia (2% vs 1% placebo), náuseas (2% vs <1% placebo), diarrea (2% vs 0% placebo) e infección del tracto urinario (2% vs 1% placebo).

Eventos adversos clínicos más frecuentes observados en asociación con el uso de Donepecilo.

Los eventos adversos observados con más frecuencia, definidos como aquellos que ocurren con una frecuencia de al menos 5% en pacientes que recibieron 10mg/día y el doble del índice del placebo, son ampliamente predecibles por los efectos colinomiméticos del Donepecilo. Estos incluyen, diarrea, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis. Normalmente, estos eventos adversos tuvieron intensidad media, fueron temporales y se resolvieron durante el tratamiento continuado de Donepecilo sin la necesidad de modificar la dosis.

Eventos adversos informados en los ensayos controlados

El cuadro 4 incluye los signos y síntomas que surgen durante el tratamiento y que fueron informados por al menos el 2% de los pacientes en ensayos controlados con placebo que recibieron Donepecilo y para los que el índice de ocurrencia fue mayor para Donepecilo que para los pacientes bajo tratamiento con placebo.

Cuadro 4. Eventos adversos informados en ensayos clínicos controlados en casos graves de Alzheimer en al menos 2% de los pacientes que recibieron Donepecilo y a una frecuencia mayor que para los pacientes bajo tratamiento con placebo.

Sistema corporal/Evento adverso	Placebo (n=392)	Donepecilo (n=391)
---------------------------------	-----------------	--------------------

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I.
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1420ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires, Argentina
tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2025
laboratorios@raymos.com



ORIGINAL

Porcentaje de pacientes con cualquier evento adverso	73	81
Cuerpo en su totalidad		
Accidente	12	13
Infección	9	11
Dolor de cabeza	3	4
Dolor	2	3
Dolor de espalda	2	3
Fiebre	1	2
Dolor de pecho	< 1	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	3
Hemorragia	1	2
Síncope	1	2
Sistema digestivo		
Diarrea	4	10
Vómitos	4	8
Anorexia	4	8
Náuseas	2	6
Sistema hémico y linfático		
Equimosis	2	5
Sistema metabólico y nutricional		
Aumento de fosfoquinasa creatinina	1	3
Deshidratación	1	2
Hiperlipemia	< 1	2
Sistema nervioso		
Insomnio	4	5
Hostilidad	2	3
Nerviosismo	2	3
Alucinaciones	1	3
Somnolencia	1	2
Mareos	1	2
Depresión	1	2
Confusión	1	2
Inestabilidad emocional	1	2
Trastorno de la personalidad	1	2
Piel y apéndices		
Eccema	2	3
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	1	2

Otros eventos adversos observados durante los ensayos clínicos

RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo H. Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

IF-2017-26570257-RA-EN-DERM#ANMAT
RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2766 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

ORIGINAL

Donepecilo se ha administrado en más de 600 pacientes con casos graves de la enfermedad de Alzheimer durante ensayos clínicos de al menos 6 meses de duración, incluyendo 3 ensayos controlados con placebo a doble ciego. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron al menos dos veces, excepto por aquellos que ya figuren en el Cuadro 4, los términos COSTART que sean demasiado generales como para ser informativos u eventos que tengan menos posibilidades de ser provocados por la droga. Los eventos se clasifican por sistema corporal utilizando el diccionario COSTART y se agrupan utilizando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes- aquellos que ocurran en al menos 1/100 de los pacientes; eventos adversos infrecuentes- aquellos que ocurran en 1/100 a 1/1000 pacientes. Estos eventos adversos no necesariamente están relacionados con el tratamiento de Donepecilo y la mayoría de los casos se observaron con la misma frecuencia en los pacientes bajo tratamiento con placebo en los estudios controlados.

Cuerpo en su totalidad: Frecuentes: dolor abdominal, astenia, infección fúngica, síndrome gripal; Infrecuentes: reacción alérgica, celulares, malestar, sepsis, edema facial, hernia.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: hipotensión bradicardia, ECG anormal, disfunción cardíaca; Infrecuentes: infarto de miocardio, angina de pecho, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congestiva, trastorno vascular periférico, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, cardiomegalia.

Sistema digestivo: Frecuentes: constipación, gastroenteritis, incontinencia fecal, dispepsia; Infrecuentes: aumento de gama glutamil transpeptidasa, gastritis, disfagia, periodontitis, úlcera estomacal, absceso periodontal, flatulencias, tests de la función hepática anormal, eructos, esofagitis, hemorragia rectal.

Sistema endocrínologo: Infrecuentes: diabetes mellitus.

Sistema hémico y linfático: Frecuentes: anemia; Infrecuentes: leucocitosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: Frecuentes: pérdida de peso, edema periférico, deshidrogenasa láctica elevada, alcalina fosfatasa elevada; Infrecuentes: hipercolesteremia, hipocalemia, hipoglicemia, aumento de peso, bilirrubinemia, aumento de BUN, anemia por deficiencia de la vitamina B12, cachexia, aumento de la creatinina, gota, hiponatremia, hipoproteinemia, anemia por deficiencia de hierro, aumento de SGOT, aumento de SGPT.

Sistema musculoesquelético: Frecuentes: artritis, Infrecuentes: artrosis, fractura de hueso, artralgia, calambres de pierna, osteoporosis, mialgia.

Sistema nervioso: Frecuentes: agitación, ansiedad, temblor, convulsión, deambular, caminar anormal, Infrecuentes: apatía, vértigo, delusiones, sueños anormales, accidente cerebrovascular, aumento de la salivación, ataxia, euforia, vasodilatación, hemorragia cerebral, infarto cerebral, isquemia cerebral, demencia, síndrome extrapiramidal, convulsión de grand mal (convulsión tónico-clónica), hemiplegia, hipertonia, hipoquinesia.

Sistema respiratorio: Frecuentes: faringitis, neumonía, aumento de la tos, bronquitis; Infrecuentes: dispeña, rinitis, asma.

RAYMOS S.A.C.I.

Gustavo H. Aguirre

Farmacéutico

Director Técnico

IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT

RAYMOS S.A.C.I.

Christian von Alvensleben

Apoderado

página 14 de 16



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vieta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2825

laboratorios@raymos.com

54

ORIGINAL

En su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases por 14, 15, 20, 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los 2. últimos para uso exclusivo hospitalario.

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas "

"Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°48.324

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760- C1428AET- CABA

Director Técnico: Gustavo Aguirre, Farmacéutico

Fecha de última revisión:/...../.....


RAYMOS S.A.C.I.
Gustavo Aguirre
Farmacéutico
Director Técnico

página 16 de 16

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

2017-26570257-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26570257-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 2 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 3167-17-2 certif 48.324

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.02 13:30:05 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.02 13:30:10 -03'00'