



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0344

BUENOS AIRES, 22 ENF 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021157-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROEMMERS S.A.I.C.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

5,
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0344

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0344

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ROE-3628 y nombre/s genérico/s NEBIVOLOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ROEMMERS S.A.I.C.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0344

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

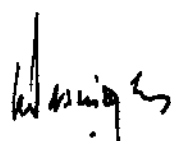
ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021157-10-6

DISPOSICIÓN N°:

0344


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **0344**

Nombre comercial: ROE-3628

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE E. RODO N° 6424, C.A.B.A., ALVARO BARROS N° 1113, LUIS GUILLON PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3628 2.5.

Clasificación ATC: C07AB12.

5 -

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SOLO O EN ASOCIACION CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR, EN PACIENTES DE 70 O MÁS AÑOS.

Concentración/es: 2,5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0344

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 2,5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 0,5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 64,706 mg, CELULOSA POLVO 21,569 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

01

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3628 5.

Clasificación ATC: C07AB12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.
SOLO O EN ASOCIACION CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0344

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR, EN PACIENTES DE 70 O MÁS AÑOS.

Concentración/es: 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 1 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 129,412 mg, CELULOSA POLVO 43,138 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0344

Nombre Comercial: ROE-3628 10.

Clasificación ATC: C07AB12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SOLO O EN ASOCIACION CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR, EN PACIENTES DE 70 O MÁS AÑOS.

Concentración/es: 10 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 258,82 mg, CELULOSA POLVO 86,28 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Período de vida Útil: 36 meses





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **0344**




DR. OTTO A. ÖRSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

0 3 4 4

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



ROEMMERS

0344 000031

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Roe-3628
Nebivolol
Comprimidos
Via oral

FÓRMULAS

Roe-3628 2,5

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como clorhidrato) 2,5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 64,706 mg; Celulosa en polvo 21,569 mg; Croscarmelosa sódica 10,00 mg; Acido silícico coloidal 0,500 mg; Estearato de magnesio 0,500 mg.

Roe-3628 5

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 129,412 mg; Celulosa en polvo 43,138 mg; Croscarmelosa sódica 20,00 mg; Acido silícico coloidal 1,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg.

Roe-3628 10

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como clorhidrato) 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 258,82 mg; Celulosa en polvo 86,28 mg; Croscarmelosa sódica 40,00 mg; Acido silícico coloidal 2,000 mg; Estearato de magnesio 2,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Betabloqueante cardioselectivo.

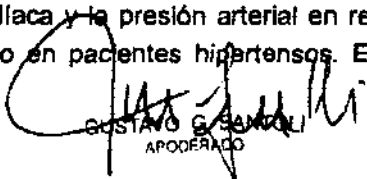
INDICACIONES

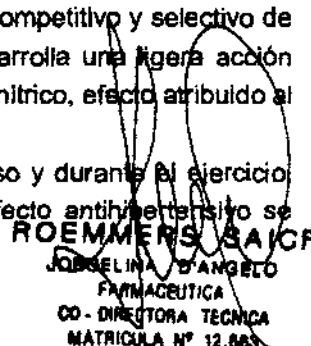
Tratamiento de la hipertensión arterial, solo o en asociación con otros agentes antihipertensivos.
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable, leve a moderada, asociado al tratamiento estándar, en pacientes de 70 o más años.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El principio activo nebivolol es un racemato de dos enantiómeros: *d*-nebivolol y *l*-nebivolol. El nebivolol combina dos actividades farmacológicas: a) es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta, efecto que se atribuye al enantiómero *d*; y b) desarrolla una ligera acción vasodilatadora, debido a una interacción con la vía de la L-arginina/óxido nítrico, efecto atribuido al enantiómero *l*.

Nebivolol disminuye la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo y durante el ejercicio, tanto en individuos normotensos como en pacientes hipertensos. El efecto antihipertensivo se


GUSTAVO G. BANCOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JOSEFINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.663



ROEMMERS

mantiene durante el tratamiento crónico. Durante el tratamiento agudo y crónico con nebivolol en pacientes hipertensos, la resistencia vascular sistémica disminuye. A pesar de la reducción de la frecuencia cardíaca, la reducción del gasto cardíaco, tanto en reposo como durante el ejercicio, puede verse limitada debido a un aumento del volumen sistólico. En concentraciones terapéuticas Nebivolol carece de actividad simpaticomimética intrínseca y actividad estabilizadora de membranas. En dosis terapéuticas, carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Farmacocinética:

El nebivolol se absorbe rápidamente después de la administración oral. La absorción no es afectada por los alimentos. Se metaboliza extensamente en el hígado, en parte a hidroximetabolitos activos. El metabolismo comprende hidroxilación allicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación; además se forman glucuronidos de los hidroximetabolitos. La hidroxilación aromática por la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 presenta polimorfismo genético y la biodisponibilidad y la vida media de eliminación varían ampliamente. La biodisponibilidad oral es de 12% en los metabolizadores rápidos (la mayor parte de la población) y virtualmente completa (96%) en los metabolizadores lentos. En el estado estacionario, a igual nivel de dosis, la concentración plasmática máxima de nebivolol inalterado es 23 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores rápidos. Cuando se consideran principio activo inalterado y metabolitos, las concentraciones plasmáticas máximas son 1,3 a 1,4 veces más elevadas en los metabolizadores lentos. La vida media de eliminación de nebivolol es de alrededor de 10 horas en los metabolizadores rápidos y 3 a 5 veces más prolongada en los metabolizadores lentos. El nebivolol se une aproximadamente en un 98% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Se elimina por la orina y las heces, casi completamente en forma de metabolitos. En estudios en animales se ha observado que el Nebivolol se elimina en la leche materna.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) la concentración plasmática máxima de *d*-nebivolol aumenta tres veces, el AUC aumenta diez veces y el clearance disminuye 86%. No se han efectuado estudios en insuficiencia hepática severa y nebivolol está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia renal: El clearance de nebivolol no está alterado en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), está levemente reducido en la insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min) y está disminuido alrededor de 50% en la insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). No se han informado datos en pacientes en diálisis.


GUSTAVO C. SAVIO
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.663

**ROEMMERS****POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis de ROE-3628 debe ser adaptada a las necesidades de cada paciente.

Hipertensión arterial:***Adultos:***

La dosis inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día. La toma debe efectuarse preferentemente a la misma hora del día, con las comidas o lejos de ellas. El efecto de descenso de la presión arterial es evidente después de 1 a 2 semanas de tratamiento. En algunos casos, el efecto óptimo se alcanza solo tras cuatro semanas de tratamiento. En los pacientes que necesitan una reducción mayor de la presión arterial, la dosis puede aumentarse gradualmente, con intervalos de dos semanas, hasta 40 mg. Es improbable mayor eficacia con dosis mayores de 40 mg/día.

Combinación con otros agentes antihipertensivos:

Los betabloqueantes pueden utilizarse solos o asociados con otros agentes antihipertensivos. Hasta la fecha se ha informado un efecto antihipertensivo adicional combinando nebivolol 5 mg con hidroclorotiazida 12,5 ó 25 mg.

Insuficiencia cardíaca crónica:

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable debe iniciarse con una dosis pequeña, aumentándola en forma gradual hasta alcanzar la dosis óptima e individual de mantenimiento para cada paciente. Los pacientes deben presentar una insuficiencia cardíaca crónica estable, sin manifestaciones de insuficiencia aguda durante las últimas 6 semanas. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

En pacientes en tratamiento con medicamentos cardiovasculares incluyendo diuréticos y/o digoxina y/o IECAs y/o antagonistas de la angiotensina II, la dosis de estos medicamentos debe quedar establecida durante las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con ROE-3628.

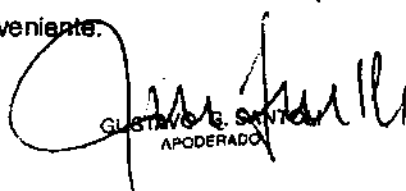
El ajuste de la dosis inicial debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta, a intervalos semanales o bisemanales, según la tolerabilidad de cada paciente:

Dosis inicial: 1,25 mg de nebivolol al día.

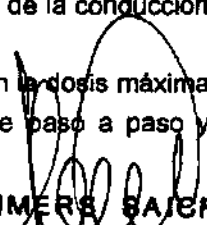
Incrementado a 2,5 mg de nebivolol una vez al día, luego a 5 mg una vez al día y finalmente a 10 mg una vez al día. La dosis máxima recomendada en insuficiencia cardíaca es de 10 mg una vez al día.

El inicio del tratamiento y cada aumento de dosis se deben realizar bajo la supervisión de un médico experimentado durante un período de al menos 2 horas, para asegurar que el estado clínico (especialmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las alteraciones de la conducción o los signos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) permanece estable.

La presentación de eventos adversos puede impedir que estos pacientes reciban la dosis máxima recomendada. Si es necesario, la dosis alcanzada también puede disminuirse paso a paso y reintroducirse cuando se estime conveniente.



GUSTAVO E. SANTIZ
APODERADO



ROEMMERS SAJCF
JOSEFINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA N° 12.663



ROEMMERS

Durante la fase de titulación de la dosis, y en caso de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol, o interrumpirla inmediatamente si es necesario (en caso de hipotensión severa, empeoramiento de la insuficiencia con edema agudo de pulmón, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica estable con Nebivolol es generalmente un tratamiento de larga duración.

No se recomienda interrumpir bruscamente el tratamiento con Nebivolol, ya que esto podría llevar a un empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Si la interrupción es necesaria, la dosis debe disminuirse gradualmente en forma semanal a la mitad.

Los comprimidos pueden ser tomados con las comidas.

Posologías Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada es 2,5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 5 mg. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina sérica $\geq 250 \mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes no está recomendado.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. Por lo tanto, el uso de nebivolol en estos pacientes está contraindicado.

Ancianos:

En los pacientes hipertensos mayores de 65 años se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 mg al día. No se requieren ajustes adicionales, ya que la titulación hasta la dosis máxima tolerada se ajustará individualmente en cada paciente.

Niños y adolescentes:

No se han realizado estudios en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños y adolescentes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los constituyentes del producto. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática o alteración de la función hepática. Insuficiencia cardíaca aguda, shock cardiogénico o episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento con inotrópicos por vía intravenosa. Además, como sucede con otros betabloqueantes, ROE-3628 está contraindicado en: enfermedad del nódulo sinusal, incluyendo el bloqueo sino-auricular; bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado (sin marcapasos); antecedentes de broncoespasmo y asma bronquial; feocromocitoma no tratado; acidosis metabólica; bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos por minuto antes de iniciar el tratamiento); hipotensión arterial (presión sistólica $< 90 \text{ mmHg}$) y alteraciones graves de la circulación periférica.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

ROEMMERS SAICF
JORGELINA MASSECO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663



ROEMMERS

ADVERTENCIAS

Si bien no se ha informado un efecto negativo de nebivolol sobre la función cardíaca izquierda, el uso de betabloqueantes puede deprimir la contractilidad miocárdica y favorecer el desarrollo de una insuficiencia cardíaca en pacientes que no la poseen.

El descenso de la presión arterial se hace evidente después de 1 a 2 semanas de tratamiento y, ocasionalmente, después de las 4 semanas.

PRECAUCIONES

Los pacientes deben ser controlados periódicamente debido a que pueden ser necesarios ajustes posológicos de acuerdo a la respuesta clínica.

Los anestesiólogos deben ser informados cuando el paciente está medicado con nebivolol. Si se interrumpe el bloqueo beta en la preparación de la cirugía, se deberá discontinuar el antagonista beta-adrenérgico al menos 24 horas antes. Se recomienda precaución en el uso de ciertos anestésicos que causan depresión miocárdica.

En general, los betabloqueantes no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) no tratada, a menos que su estado esté estabilizado.

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos debe ser discontinuado gradualmente, por ejemplo en 1 a 2 semanas. Si es necesario, la terapia de sustitución debe iniciarse al mismo tiempo, para prevenir la exacerbación de la angina.

Los betabloqueantes pueden producir bradicardia, si la frecuencia del pulso se reduce a menos de 50 a 55 latidos por minuto en reposo o el paciente presenta síntomas que sugieren bradicardia, deben efectuarse ajustes en la dosificación.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben emplearse con precaución: en pacientes con alteraciones de la circulación periférica (síndrome o enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente), ya que puede producirse un agravamiento de estas alteraciones; en pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado, debido al efecto negativo de los betabloqueantes en el tiempo de conducción; en pacientes con angina de Prinzmetal debida a vasoconstricción arterial coronaria mediada por el receptor alfa, los antagonistas beta-adrenérgicos pueden incrementar el número y la duración de los ataques de angina.

La asociación de nebivolol con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, generalmente no está recomendada.

El nebivolol no afecta la glucemia en los pacientes diabéticos. De todos modos, se debe tener precaución en estos pacientes, ya que puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de taquicardia en el hipertiroidismo. Una supresión brusca de la medicación puede intensificar los síntomas.

Los antagonistas beta-adrenérgicos deben utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que pueden agravar la broncoconstricción.

Los pacientes con historia de psoriasis deberán tomar betabloqueantes solamente después de un estudio minucioso.

JUSTAVO G. SANTOLI
APOCERADO

ROEMMERS SAICF
JOSEFINA TRANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRÍCULA N° 12.663



ROEMMERS

Los betabloqueantes pueden aumentar la sensibilidad a ciertos alérgenos y la gravedad de las reacciones anafilácticas.

Como el nebivolol puede producir vértigo y sensación de fatiga se recomienda administrarlo con precaución a los pacientes que conducen vehículos u operan maquinarias peligrosas, hasta comprobar la tolerabilidad al producto.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa deben ser advertidos.

Embarazo: Los betabloqueantes reducen la perfusión placentaria y esto puede asociarse con efectos perjudiciales sobre el embarazo, el feto y el recién nacido. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con nebivolol. ROE-3628 está contraindicado en el embarazo.

Lactancia: El nebivolol se excreta en la leche de los animales de experimentación. Se desconoce si nebivolol o sus metabolitos se excretan en la leche humana. ROE-3628 no debe ser administrado a mujeres que se encuentran amamantando.

Uso pedlátrico: No se ha demostrado la eficacia y la seguridad de nebivolol en niños y adolescentes.

Uso geriátrico: Se recomienda iniciar el tratamiento de la hipertensión arterial con dosis menores (2,5 mg/día) y efectuar una titulación cuidadosa hasta determinar la dosis mínima efectiva.

Interacciones medicamentosas:

Interacciones farmacodinámicas

Las siguientes interacciones son aplicables a los antagonistas beta-adrenérgicos en general.

Asociaciones no recomendadas:

Antiarrítmicos de Clase I (quinidina, hidroquinidina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina y propafenona): puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular y puede aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas de los canales del calcio del tipo verapamilo/diltiazem: Influencia negativa sobre la contractilidad y la conducción aurículo-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes tratados con betabloqueantes puede desencadenar hipotensión profunda y bloqueo aurículo-ventricular.

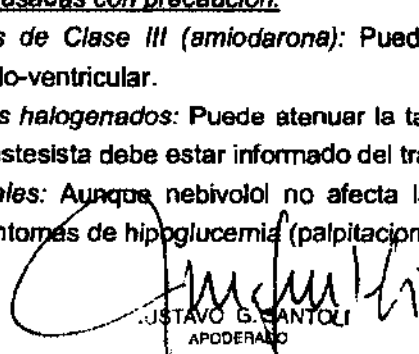
Antihipertensivos de acción central (clonidina, guanfacina, metildopa): Pueden empeorar la insuficiencia cardíaca por un descenso del tono simpático a nivel central. La interrupción brusca, antes de la discontinuación del betabloqueante puede aumentar el riesgo de hipertensión de rebote.

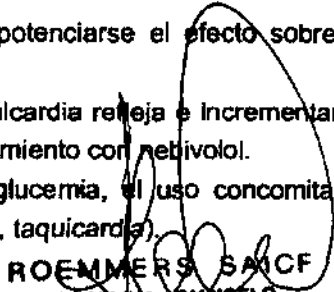
Asociaciones que deben ser usadas con precaución:

Medicamentos antiarrítmicos de Clase III (amiodarona): Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular.

Anestésicos líquidos volátiles halogenados: Puede atenuar la taquicardia refleja e incrementar el riesgo de hipotensión. El anestesista debe estar informado del tratamiento con nebivolol.

Insulina y antidiabéticos orales: Aunque nebivolol no afecta la glucemia, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia).


JUSTO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS S.A.I.C.F.
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRÍCULA N° 12.663



ROEMMERS

Asociaciones a tener en cuenta:

Glucósidos digitálicos: Pueden aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular. El nebivolol no modifica la cinética de la digoxina.

Antagonistas del calcio del tipo de las dihidropiridinas (amlodipina, felodipina, lacidipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, nitrendipina): El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión, y no puede excluirse un aumento del riesgo de deterioro subsiguiente de la función ventricular sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Antipsicóticos, antidepressivos (tríclicos, barbitúricos y fenotiazinas): El uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor de los betabloqueantes (efecto aditivo).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES): No afectan al efecto reductor de la presión sanguínea de nebivolol.

Agentes simpaticomiméticos: El uso concomitante puede contrarrestar el efecto de los antagonistas beta-adrenérgicos. Los agentes beta-adrenérgicos pueden no oponerse a la acción alfa-adrenérgica de ciertos agentes simpaticomiméticos con ambos efectos tanto alfa como beta adrenérgicos (riesgo de hipertensión, bradicardia severa y bloqueo cardíaco).

Interacciones farmacocinéticas:

Dado que la isoenzima CYP2D6 está implicada en el metabolismo del nebivolol, la administración conjunta con sustancias que inhiben esta enzima (especialmente paroxetina, fluoxetina, flordazina y quinidina) puede llevar a un aumento de la concentración plasmática de nebivolol y a un aumento del riesgo de bradicardia intensa y reacciones adversas.

La administración conjunta de cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de nebivolol sin modificar su efecto clínico. La administración conjunta de ranitidina no afectó la cinética de nebivolol. Como ROE-3628 puede tomarse con las comidas y los antiácidos entre las comidas, ambos tratamientos pueden co-prescribirse.

La asociación con nicardipina produjo un aumento ligero de la concentración plasmática de ambas drogas, sin alterar el efecto clínico.

El alcohol, la furosemida y la hidroclorotiazida no afectaron la cinética de nebivolol.

Nebivolol no tuvo efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina.

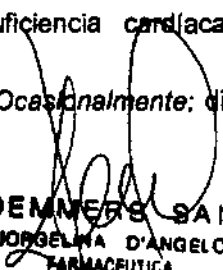
REACCIONES ADVERSAS

A las dosis recomendadas el medicamento es generalmente bien tolerado. A continuación se detallan las reacciones adversas informadas durante el uso de nebivolol, en la mayoría de los casos leves y transitorias, clasificadas según los aparatos afectados y su frecuencia.

Cardiovasculares: *Ocasionalmente:* Bradicardia, hipotensión postural, entumecimiento de la conducción aurículo-ventricular, bloqueo aurículo-ventricular. *Raramente:* Exacerbación de la claudicación intermitente, fatiga, edema en manos y pies, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico.

Gastrointestinales: *Frecuentemente:* Constipación, náuseas, diarrea. *Ocasionalmente:* Dispepsia, flatulencia, vómitos.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.863



ROEMMERS

Neurológicas y de los órganos de los sentidos: *Ocasionalmente:* Cefalea, mareos, parestesias, trastornos visuales. *Raramente:* síncope.

Psiquiátricas: *Ocasionalmente:* Depresión, pesadillas.

Respiratorias: *Ocasionalmente:* Disnea. *Raramente:* Broncoespasmo.

Genitourinarias: *Ocasionalmente:* Impotencia sexual.

De la piel y los tejidos blandos: *Raramente:* Erupción cutánea, prurito, exacerbación de la psoriasis.

Inmunológicas: *Raramente:* En casos aislados, hipersensibilidad, edema angioneurótico.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas con otros betabloqueantes: alucinaciones, psicosis, agitación, confusión, extremidades frías/cianóticas, fenómeno de Raynaud, sequedad ocular.


Sobredosificación:

Los síntomas más frecuentes de sobredosificación con nebivolol son la bradicardia y la hipotensión arterial. Otras reacciones adversas incluyeron: insuficiencia cardíaca, mareos, fatiga y vómitos. Otras reacciones informadas con otros betabloqueantes fueron: broncoespasmo y bloqueo cardíaco.

Tratamiento:

En el caso de sobredosificación o en caso de hipersensibilidad, el paciente debe mantenerse bajo estricta supervisión y ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. Debe controlarse la glucemia. El lavado gástrico, la administración de carbón activado y de un laxante pueden evitar la absorción de principio activo todavía presente en el tracto gastrointestinal. Puede requerirse respiración artificial. La bradicardia o el aumento del tono vagal deben tratarse con administración de atropina o metiltropina. La bradicardia resistente puede requerir la implantación de un marcapasos. La hipotensión y el shock deben tratarse con plasma o sustitutos del plasma y, si es necesario, con catecolaminas. El efecto betabloqueante puede ser antagonizado con la administración de Isoprenalina o dobutamina. El tratamiento puede hacer necesario la utilización de varias medicaciones. Debido a la extensa unión a las proteínas del plasma se considera que la hemodiálisis no resulta útil en la eliminación del nebivolol. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital 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.


 GUSTAVO G. SANTOLI
 APODERADO


 ROEMMERS SAICF
 JORGELINA D'ANGELO
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA N° 12.663

0344⁰⁰⁰⁰³⁹



ROEMMERS

PRESENTACIONES

Roe-3628 2,5 comprimidos: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Roe-3628 5 comprimidos: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Roe-3628 10 comprimidos: Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Fecha de última revisión:

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

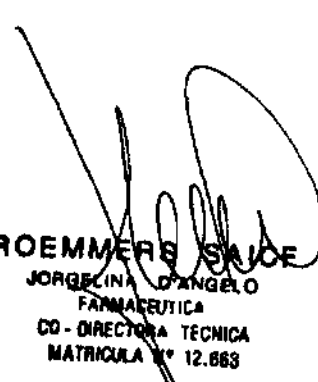
Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663

03400040



ROEMMERS
INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Roe-3628 2,5
Comprimidos
Via oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como clorhidrato) 2,5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 64,706 mg; Celulosa en polvo 21,589 mg; Croscarmelosa sódica 10,00 mg; Acido silícico coloidal 0,500 mg; Estearato de magnesio 0,500 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

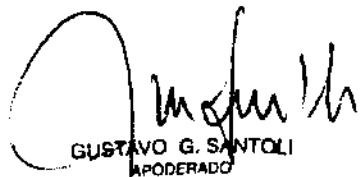
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires


www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663

0344000041



ROEMMERS

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Roe-3628 5

Nebivolol

Comprimidos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como clorhidrato) 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 129,412 mg; Celulosa en polvo 43,138 mg; Croscarmelosa sódica 20,00 mg; Acido silícico coloidal 1,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg.

Posología: Ver prospecto Interior.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

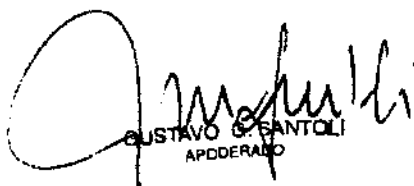
Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.


GUSTAVO S. SANTOLI
APDDERADO


ROEMMERS SAICF
JORGELINA D. OSSELE
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.663

034400042



ROEMMERS

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Roe-3628 10

Nebivolol

Comprimidos

Via oral

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Nebivolol (como clorhidrato) 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 258,82 mg; Celulosa en polvo 86,28 mg; Croscarmelosa sódica 40,00 mg; Acido silícico coloidal 2,000 mg; Estearato de magnesio 2,000 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.


GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO


ROEMMERS S.A.S.P.
JORGELINA D'ANGELO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.663



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021157-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~0344~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ROEMMERS S.A.I.C.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ROE-3628

Nombre/s genérico/s: NEBIVOLOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE E. RODO N° 6424, C.A.B.A., ALVARO BARROS N° 1113, LUIS GUILLON PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3628 2.5.

Clasificación ATC: C07AB12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

SOLO O EN ASOCIACION CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.
TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A
MODERADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR, EN PACIENTES DE 70 O
MÁS AÑOS.

Concentración/es: 2,5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 2,5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 0,5
mg, LACTOSA MONOHIDRATO 64,706 mg, CELULOSA POLVO 21,569 mg,
CROSCARAMELOSA SODICA 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60
comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50,
56 y 60 comprimidos.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

8,
✓



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3628 5.

Clasificación ATC: C07AB12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SOLO O EN ASOCIACION CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR, EN PACIENTES DE 70 O MÁS AÑOS.

Concentración/es: 5 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 1 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 129,412 mg, CELULOSA POLVO 43,138 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60 comprimidos.

Período de vida Útil: 36 meses



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ROE-3628 10.

Clasificación ATC: C07AB12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SOLO O EN ASOCIACION CON OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS. TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA ESTABLE, LEVE A MODERADA, ASOCIADO AL TRATAMIENTO ESTANDAR, EN PACIENTES DE 70 O MÁS AÑOS.

Concentración/es: 10 mg de NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

δ - Genérico/s: NEBIVOLOL (COMO CLORHIDRATO) 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 258,82 mg, CELULOSA POLVO 86,28 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56 y 60

∩



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50,
56 y 60 comprimidos.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. PRESERVAR DE LA
HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a ROEMMERS S.A.I.C.F. el Certificado N° 56996, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 22 ENE 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0344**

W. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.