



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7398-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 24 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-010561-14-1

VISTO el Expediente n° 1-0047-0000-010561-14-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada CEBROCAL / DONEPECILO, Certificado n° 48.813.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. para la especialidad medicinal que se denominará CEBROCAL 10 DIVIDOSIS / DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg, la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS TRIRRANURADOS, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2018-27723242-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones el cual deberá correr agregado al Certificado N° 48.813 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulos según GEDO N° IF-2018-05636638-APN-DERM#ANMAT; prospectos según GEDO N° IF-2018-05636236-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según GEDO N° IF-2018-05636895-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulos, prospectos, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-0047-0000-010561-14-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.24 08:46:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
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=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.24 08:46:05 -0300

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) con certificado N° 48.813:

- NOMBRE COMERCIAL: CEBROCAL 10 DIVIDOSIS
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: DONEPECILO CLORHIDRATO
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS TRIRRANURADOS
- CONCENTRACIÓN: DONEPECILO CLORHIDRATO 10 mg
- EXCIPIENTES: CARBONATO DE CALCIO AL 90% 86,90 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 134,30 mg, LACTOSA MONOHIDRATO C/D 147,80 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,89 mg, CROSCARMELOSA SÓDICA 8,00 mg, TALCO 5,38 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5,33 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0,40 mg.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER ALU/PVC-PVDC, EN ENVASES QUE CONTIENEN 10, 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS TRIRRANURADOS.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES, CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30° C.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. - Zepita 3164/78, Agustín Magaldi 2048/2010/2026/2076, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente nº 1-47-10561-14-1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-27723242-APN-DFYGR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Junio de 2018

Referencia: ANEXO 10561-14-1 (NFF)

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: 2018.06.11 10:06:22 -03'00'

Matias Ezequiel Gomez
Director

Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo
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: 2018.06.11 10:06:22 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO
CEBROCAL 10 DIVIDOSIS
DONEPECILO CLORHIDRATO
Comprimidos trirranurados

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: 10, 20, 30 y 60 comprimidos trirranurados

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido trirranurado contiene:

Donepecilo clorhidrato 10 mg

Excipientes:

Carbonato de calcio 90%, Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de magnesio y Óxido de hierro rojo c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

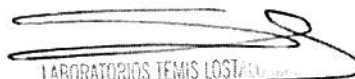
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 48.813.

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178
(C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

N° de Lote:

Fecha de vencimiento: 36 meses


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M. N. N° 12766

IF-2018-05636638-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05636638-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Febrero de 2018

Referencia: 10561-14-1 rotulo cebrocal.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2018.02.02 15:29:38 -0300

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
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: 2018.02.02 15:29:39 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO
CEBROCAL 10 DIVIDOSIS
DONEPECILO CLORHIDRATO
Comprimidos trirranurados

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido trirranurado contiene:

Donepecilo clorhidrato 10 mg

Excipientes:

Carbonato de calcio 90%, Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato,
Dióxido de silicio coloidal, Croscarmelosa sódica, Talco, Estearato de
magnesio y Óxido de hierro rojo c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa (nootropo).

INDICACIONES

CEBROCAL 10 DIVIDOSIS está indicado en el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer de leve a moderada.

POSOLOGÍA / MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se inicia con 5 mg diarios (2 partes del comprimido trirranurado) en 1 única dosis diaria por la noche al acostarse. La dosis de 5 mg se mantendrá durante un período de por lo menos 1 mes, de modo de poder alcanzar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento que se está evaluando y las concentraciones de Donepecilo clorhidrato en estado estable.

Una vez transcurrido el período de adaptación de la dosis (1 mes) con la administración de 5 mg diarios, la dosis de CEBROCAL 10 DIVIDOSIS podrá aumentarse a 10 mg diarios (1 comprimido trirranurado entero) en 1 única toma.

Para reducir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis de a 2,5 mg (1 parte del comprimido trirranurado) en 1 única dosis diaria por la noche al acostarse, cada semana hasta alcanzar los 10 mg/día (1 comprimido trirranurado entero) en 1 toma diaria por la noche al acostarse.

Los pacientes gerontes son propensos a la aparición de efectos adversos como diarrea y bradicardia. En estos casos puede iniciarse el tratamiento con 1 dosis de Donepecilo de 2,5 mg (1 parte del comprimido trirranurado) por día e incrementarse de la siguiente manera:

1^{ras} 4 semanas: Tomar 1 parte del comprimido trirranurado de 10 mg (2,5 mg) por día por la noche al acostarse.

5^o semana: Tomar 2 partes del comprimido trirranurado de 10 mg (5 mg) por día en 1 sola toma al acostarse.

6^o y 7^o semana: Tomar 3 partes del comprimido trirranurado de 10 mg (7,5 mg) por día por la noche al acostarse.



8° semana en adelante: Tomar 1 comprimido trirranurado entero de 10 mg por día por la noche al acostarse.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios. No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios. Con la discontinuación del tratamiento, se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos del Donepecilo clorhidrato. No se dispone de evidencia que señalen que se hayan producido efectos rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

El tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico debe hacerse de acuerdo a normas aceptadas (DSM IV, ICD10).

El tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS debe ser iniciado sólo si se cuenta con Personal que controle la adecuada toma del medicamento por parte del paciente.

El tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS debe continuarse mientras se observe beneficios en la evolución del paciente. Para ello debe evaluarse periódicamente el beneficio terapéutico en el paciente. Si se observa falta de eficacia, el tratamiento debe suspenderse. No puede predecirse la respuesta individual de cada paciente al tratamiento.

Uso en Pediatría: No utilizar en menores de 18 años.

Administración en pacientes con insuficiencia renal o hepática: Se indica la misma dosis, dado que el clearance de Donepecilo generalmente no se afecta en este caso.

Puede haber un aumento de la exposición al Donepecilo en caso de insuficiencia hepática leve a moderada por lo cual el aumento de la dosis debe ser efectuado de acuerdo a la tolerabilidad del paciente.

No hay experiencia con la administración de Donepecilo en casos de insuficiencia hepática severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica:

El Donepecilo clorhidrato es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, la colinesterasa predominante en el cerebro. El Donepecilo clorhidrato es un inhibidor de esta enzima, con una potencia más de 1000 veces mayor que la de inhibición de la butirilcolinesterasa, una enzima que se encuentra presente mayormente fuera del sistema nervioso central. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en estudios clínicos, la administración de dosis diarias individuales de 5 ó 10 mg de Donepecilo clorhidrato, causó una inhibición en estado estable de la actividad de acetilcolinesterasa (medida en membranas eritrocíticas) del 63,6% y del 77,3% respectivamente. La actividad de la butirilcolinesterasa, la colinesterasa plasmática predominante, no fue inhibida por el Donepecilo clorhidrato entre estos límites posológicos.

Farmacocinética

Absorción: La administración oral de Donepecilo clorhidrato logra concentraciones plasmáticas muy predecibles, alcanzándose los valores máximos aproximadamente a las 3 a 4 horas después de administrarse la dosis. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se elevan proporcionalmente con la dosis. La vida media de disposición terminal es de aproximadamente 70 horas, por consiguiente, la administración de múltiples dosis diarias individuales da lugar a un acercamiento gradual al estado estable.

El estado estable se logra dentro de las 3 semanas después de iniciarse el tratamiento. Una vez alcanzado éste, las concentraciones plasmáticas de Donepecilo clorhidrato y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variación durante el curso del día.

La tasa y extensión de la absorción de Donepecilo clorhidrato después de la administración del comprimido o de la solución de Donepecilo clorhidrato, son virtualmente idénticas. Además, ni los alimentos ni la hora de administración de la dosis influyen sobre la tasa o la extensión de la absorción de Donepecilo clorhidrato. El efecto de la aclorhidria sobre la absorción de Donepecilo clorhidrato es desconocido.

Monitoreo terapéutico de la droga: Las concentraciones de Donepecilo clorhidrato en el plasma y su efecto farmacodinámico, se midieron en cada visita clínica, en todos los pacientes de los estudios clínicos en los EE.UU. Los datos de aproximadamente 750 pacientes demostraron que las concentraciones eran de un promedio de 24,4 y 48,7 ng/ml para las dosis de 5 y 10 mg/día, respectivamente, durante el período de aproximadamente 12 a 18 horas después de la administración. Los valores de inhibición media de la actividad de acetilcolinesterasa para cada dosis, respectivamente fueron de 63,6% y de 77,3%.

Distribución: Se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas humanas. La distribución de Donepecilo clorhidrato en tejidos corporales no se ha estudiado definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masa corporal, llevado a cabo en voluntarios hombres sanos, 240 horas después de la administración de una dosis individual de 5 mg de Donepecilo clorhidrato marcado con C¹⁴, aproximadamente el 28% del Donepecilo marcado permaneció sin recobrase. Esto sugiere que el Donepecilo clorhidrato y/o uno de sus metabolitos, pueden persistir en el cuerpo por más de 10 días.

Metabolismo/excreción: Se excreta intacto en la orina y también es metabolizado por el sistema de citocromo P₄₅₀ a múltiples metabolitos, no todos los cuales se han identificado. Después de la administración de una sola dosis de 5 mg de Donepecilo clorhidrato marcado con C¹⁴, la radioactividad plasmática expresada como un porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como Donepecilo clorhidrato intacto (30%), Donepecilo 6-0-desmetilo (11%), cis-N-óxido de Donepecilo (9%), Donepecilo 5-0-desmetilo (7%) y el conjugado glucurónico de Donepecilo 5-0-desmetilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada se recobró a partir de la orina y el 14,5% se recobró de las heces (recuperación total del 71,5%), sugiriendo biotransformación y excreción urinaria como las rutas primarias de eliminación. De la radioactividad recobrada desde la orina, las cantidades aproximadas de cada molécula identificada, representadas como un porcentaje de la dosis administrada son: Donepecilo clorhidrato 16,9%, Donepecilo N-debencilico 6,1%, glucurónico de Donepecilo 6-0-desmetilo 4,9%, glucurónico de Donepecilo 5-0-desmetilo 2,1%, cis-N-óxido donepecílico 1,9%, Donepecilo 6-0-desmetilo 1,5% y Donepecilo 5-0-desmetilo 1,1%. Los metabolitos urinarios restantes siguen sin identificarse. No hay evidencia que sugiera circulación enterohepática del Donepecilo clorhidrato y/o de cualquiera de sus metabolitos.

Los estudios que utilizaron preparaciones de citocromo P₄₅₀ derivado de hepatocitos humanos demostraron que CYP3D6 CYP3A4 son las isoenzimas principales implicadas en el metabolismo del Donepecilo clorhidrato in vitro. La tasa de metabolismo del Donepecilo clorhidrato es lenta y no parece ser saturable. Estos hallazgos guardan correspondencia con la observación del Donepecilo clorhidrato y sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la teofilina, la warfarina, la cimetidina o la digoxina en el ser humano. Los estudios demostraron también que el metabolismo del Donepecilo clorhidrato no es afectado por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

CONTRAINDICACIONES

CEBROCAL 10 DIVIDOSIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Donepecilo clorhidrato o los derivados de la piperidina, en embarazo y lactancia.



ADVERTENCIAS

Síndrome Neuroléptico Maligno

El Síndrome Neuroléptico Maligno es un síndrome potencialmente muy grave caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, distonía neurovegetativa, alteraciones del estado de conciencia, y elevación de los niveles plasmáticos de creatinofosfoquinasa.

Este síndrome se ha presentado en muy raras ocasiones en pacientes a quienes se administró Donepecilo, especialmente en pacientes medicados concomitantemente con fármacos antipsicóticos.

Pueden presentarse signos adicionales de este síndrome, como Mioglobulinuria (Rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente presenta signos y síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno o bien, presenta fiebre alta, y/o los análisis de sangre muestran niveles elevados de Creatina Fosfoquinasa (CPK), y/o se diagnostica rabdomiólisis, sin manifestaciones clínicas adicionales de Síndrome Neuroléptico Maligno, el tratamiento con Donepecilo debe suspenderse.

Antes de prescribir Donepecilo, los profesionales de la salud deben evaluar a los pacientes para identificar factores de riesgo de rabdomiólisis, tales como: trastornos musculares, hipotiroidismo no controlado, alteraciones en el funcionamiento del hígado o del riñón, o si el paciente está tomando otros medicamentos que se sabe causan rabdomiólisis, incluyendo: estatinas (hipolipemiantes), antipsicóticos, y ciertos tipos de antidepresivos conocidos como ISRS y IRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina).

Anestesia

El Donepecilo clorhidrato como inhibidor de la colinesterasa, probablemente exagere la relajación muscular de tipo succinilcolínico durante la anestesia.

Trastornos cardiovasculares

Debido a su acción farmacológica, los inhibidores de la colinesterasa pueden producir efectos vagotónicos sobre la frecuencia cardíaca (por ejemplo, bradicardia). La posibilidad que se produzca esta acción puede ser especialmente importante cuando se trata a pacientes con enfermedad del nódulo sinusal u otras afecciones de la conducción cardíaca supraventricular. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de Donepecilo clorhidrato.

Afecciones gastrointestinales

A través de su acción primaria, los inhibidores de la colinesterasa pueden incrementar la secreción del ácido gástrico debido a su mayor actividad colinérgica.

Por lo tanto, será necesario controlar muy de cerca a los pacientes bajo tratamiento con Donepecilo clorhidrato y en especial, a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras (pacientes con antecedentes de úlcera o que reciben tratamientos concomitantes con drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)), con el objetivo de detectar la presencia de síntomas de sangrado gastrointestinal oculto o activo. Los estudios clínicos con Donepecilo clorhidrato no mostraron un incremento, en relación con el placebo, en la incidencia, tanto de la úlcera péptica, como del sangrado gastrointestinal.

Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del Donepecilo clorhidrato y dentro de las consecuencias previsibles, se han registrado náuseas, diarrea y vómitos. Estos efectos, parecen presentarse más frecuentemente con la dosis de 10 mg diarios que con la de 5 mg diarios. En la mayoría de los casos, estos efectos han sido leves y transitorios, prolongándose en algunos de los casos, de 1 a 3 semanas y mejorando a medida que avanzaba el tratamiento con Donepecilo clorhidrato.

Genitourinarios

Aunque no se ha observado en los estudios clínicos con Donepecilo clorhidrato, los agentes colinomiméticos pueden causar retención urinaria.

Afecciones neurológicas

Convulsiones, se cree que los agentes colinomiméticos tienen cierto potencial para causar convulsiones generalizadas. Sin embargo, las convulsiones también pueden ser una manifestación de la enfermedad de Alzheimer.

Los agentes colinomiméticos pueden inducir o exacerbar síntomas extrapiramidales.

Afecciones pulmonares

Debido a sus acciones colinomiméticas, los inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con cautela a pacientes con una historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Debe evitarse la administración concomitante de Donepecilo con otros inhibidores de la colinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.

PRECAUCIONES

Interacciones farmacológicas

Efectos del Donepecilo clorhidrato sobre el metabolismo de otras drogas:

El Donepecilo y/o sus metabolitos no inhiben el metabolismo de la Teofilina, Warfarina, Cimetidina o digoxina en seres humanos.

El metabolismo de Donepecilo no es afectado por la administración concomitante de digoxina o cimetidina.

No se han llevado a cabo estudios clínicos in vivo que determinen el efecto de Donepecilo sobre la depuración de drogas metabolizadas por el sistema del citocromo CYP3A4 (por ej. cisaprida, terfenadina) o por el CYP2D6 (por ej. imipramina). Sin embargo, los estudios in vitro, muestran un bajo índice de unión a estas enzimas (D media, alrededor de 50-130 μ M). Dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas del Donepecilo (164 nM), la probabilidad que se produzca interacción es baja. Se desconoce el potencial de inducción enzimática que pueda tener el Donepecilo clorhidrato.

Efecto de otras drogas sobre el metabolismo del Donepecilo clorhidrato: El ketoconazol y la quinidina, inhibidores de las isoenzimas CYP₄₅₀, 3A4 y 2D6, respectivamente inhiben el metabolismo del Donepecilo in vitro. Los inductores de las isoenzimas CYP3A4 y 2D6 (por ejemplo el alcohol, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían incrementar el índice de eliminación del Donepecilo clorhidrato. Se aconseja prudencia en este caso de coadministración.

Uso con agentes anticolinérgicos: Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la colinesterasa presentan el potencial de interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos.

Uso con agentes colinomiméticos y otros inhibidores de la colinesterasa: Cuando los inhibidores de la colinesterasa se administran concurrentemente con la succinilcolina, agentes bloqueadores neuromusculares similares o agonistas colinérgicos, como el betanecol, y fármacos beta-bloqueantes, se puede esperar un efecto sinérgico, especialmente a nivel de la conducción cardíaca.

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad con Donepecilo clorhidrato no han sido completados. El Donepecilo clorhidrato no fue mutagénico en el estudio de la mutación reversa Ames en bacterias. En la prueba de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de pulmón de hámster chino (PHC), se observaron algunos efectos clastogénicos. En el modelo del micronúcleo murfínico in vivo, el Donepecilo clorhidrato no fue clastogénico.



El Donepecilo clorhidrato no produjo efectos sobre la fertilidad de las ratas con dosis de hasta 10 mg/día (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado en dosis en humanos, en base a mg/m²).

Embarazo, Categoría C

Los estudios teratogénicos llevados a cabo en ratas preñadas a dosis de hasta 16 mg/kg/día (aproximadamente 13 veces el máximo recomendado para humanos en base a mg/m²) y en conejas preñadas a dosis de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces el máximo recomendado para humanos en base a mg/m²) no revelaron evidencia alguna de potencial teratígeno del Donepecilo clorhidrato. Sin embargo, en un estudio en el cual se le administraron a ratas preñadas más de 10 mg/kg/día, desde el día 17 de la gestación y durante 20 días continuos hasta el post parto, se encontró un leve incremento de depresión al nacer, y una leve disminución en el número de sobrevivientes a partir del día 4 del post parto. La siguiente dosis fue más baja, 3 mg/kg/día. No se cuenta con estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. CEBROCAL 10 DIVIDOSIS debe usarse durante el embarazo, solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si el Donepecilo clorhidrato es excretado en la leche humana, por lo tanto no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Uso Pediátrico

No se han hecho estudios adecuados y bien controlados para documentar la inocuidad y eficacia de CEBROCAL 10 DIVIDOSIS en enfermedad alguna que ocurra en menores de 18 años. Por lo tanto no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Uso en geriatría

A causa que los pacientes ancianos son más propensos a obstrucción urinaria debido a patología prostática, Donepecilo debe ser administrado con precaución en gerontes.

Efectos sobre la conducción de vehículos: El Donepecilo ejerce un efecto leve a moderado en la habilidad para conducir vehículos.

REACCIONES ADVERSAS

Síndrome Neuroléptico Maligno: El Síndrome Neuroléptico Maligno es un síndrome potencialmente muy grave caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, distonía neurovegetativa, alteraciones del estado de conciencia, y elevación de los niveles plasmáticos de creatinfosfoquinasa.

Este síndrome se ha presentado en muy raras ocasiones en pacientes a quienes se administró Donepecilo, especialmente en pacientes medicados concomitantemente con fármacos antipsicóticos.

Pueden presentarse signos adicionales de este síndrome, como Mioglobinuria (Rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Si un paciente presenta signos y síntomas de Síndrome Neuroléptico Maligno o bien, presenta fiebre alta, sin manifestaciones clínicas adicionales de Síndrome Neuroléptico Maligno, el tratamiento con Donepecilo debe suspenderse.

Las demás reacciones adversas fueron clasificadas por sistema y se detallaron utilizando las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes (las que se observaron en por lo menos el 1% de los pacientes) y reacciones adversas infrecuentes (las que se observaron entre el 1 y el 0,1% de los pacientes). Estas reacciones adversas no necesariamente se encontraban relacionadas con el tratamiento con Donepecilo clorhidrato y en la mayoría de los casos, se observaron con una frecuencia similar a la observada en los pacientes tratados con placebo en los estudios controlados.

Generales: **Frecuentes:** Influenza, precordialgia, odontalgia. **Infrecuentes:** Fiebre, edema facial, edema periorbitario, hernia hiatal, abscesos, celulitis, escalofríos, frialdad generalizada, embotamiento, disminución de la atención.

Sistema cardiovascular: **Frecuentes:** Angina de pecho, hipotensión postural, infarto de miocardio, bloqueo aurículoventricular (de primer grado), insuficiencia cardíaca congestiva, arteritis, bradicardia, enfermedad vascular periférica, taquicardia supraventricular, trombosis de las venas profundas.

Aparato digestivo: **Frecuentes:** Incontinencia, sangrado gastroin-testinal, inflamación epigastralgia. **Infrecuentes:** Eructos, gingivitis, flatulencia, abscesos periodontales, coledoclitiasis, diverticulitis, sialorrea, boca seca, gastritis, colon irritable, edema de lengua, malestar epigástrico, gastroenteritis, aumento de los niveles de transaminasas, hepatitis, hemorroides, íleo, ictericia, melena, polidipsia, úlcera duodenal, úlcera estomacal.

Sistema endocrino: **Infrecuentes:** Diabetes mellitus, bocio.

Sistema hemolinfático: **Infrecuentes:** Anemia, trombocitemia, trombocitopenia, eosinofilia, eritrocitopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: **Frecuentes:** Deshidratación. **Infrecuentes:** Gota, hipokalemia, aumento de CPK, hiperglucemia, aumento de peso, aumento de LDH.

Aparato musculoesquelético: **Frecuentes:** Fracturas óseas. **Infrecuentes:** Debilidad muscular, fasciculación de los músculos de la cara.

Sistema nervioso: **Frecuentes:** Ideas delirantes, temblores, irritabilidad, parestesias, tendencia a la agresión, vértigo, ataxia, aumento de la libido, inquietud, llanto anormal, nerviosismo, afasia. **Infrecuentes:** ACV, hemorragia intracraneana, AIT, inestabilidad emocional, neuralgias, frialdad localizada, espasmos musculares, disforia, anormalidad en la marcha, hipertonia, hipokinesia, neurodermatitis, entumecimiento localizado, paranoia, disartria, aumento de la hostilidad, disminución de la libido, melancolía, retraimiento emocional, nistagmo.

Aparato respiratorio: **Frecuentes:** Disnea, dolor de garganta, bronquitis. **Infrecuentes:** Epistaxis, alteración en la secreción nasal, neumonía, hiperventilación, congestión pulmonar, sibilancias, hipoxia, faringitis, pleuresía, colapso pulmonar, apnea durante el sueño, ronquidos.

Piel y anexos: **Frecuentes:** Prurito, diaforesis, urticaria. **Infrecuentes:** Dermatitis, eritema, decoloración de la piel, hiperqueratosis, alopecia, dermatitis fungosa, herpes zoster, hirsutismo, estrías, sudores nocturnos, úlceras en la piel.

Sentidos especiales: **Frecuentes:** Cataratas, irritación de los ojos, visión borrosa. **Infrecuentes:** Xerostomía, glaucoma, otalgia, tinnitus, blefaritis, hipoacusia, hemorragia retiniana, otitis externa y media, disgeusia, hemorragia conjuntival, vértigo al movimiento, manchas oculares.

Aparato genitourinario: **Frecuentes:** Incontinencia urinaria, nicturia. **Infrecuentes:** Disuria, hematuria, urgencia miccional, metrorragia, cistitis, enuresis, hipertrofia prostática, pielonefritis, obstrucción urinaria, fibroadenosis mamaria, enfermedad fibroquística de las mamas, mastitis, piuria, insuficiencia renal, vaginitis.

SOBREDOSIS

Como es el caso con cualquier sobredosis, se deben utilizar medidas generales de mantenimiento. Las sobredosis con inhibidores de la colinesterasa pueden causar crisis colinérgicas caracterizadas por náuseas intensas, vómitos, salivación, sudoración, bradicardia, hipotensión, depresión respiratoria, colapso y convulsiones. Es posible que se produzca una mayor debilidad muscular que puede causar la muerte si los músculos respiratorios se encuentran comprometidos.



Tratamiento de la sobredosis

Los anticolinérgicos terciarios, como la atropina, pueden usarse como antídoto para la sobredosis con Donepecilo clorhidrato. Se recomienda la administración intravenosa de sulfato de atropina, titulado para obtener el efecto deseado: una dosis inicial de 1,0 a 2,0 mg por IV, con dosis subsiguientes basadas en la respuesta clínica. Se han registrado respuestas atípicas en la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cuando se administraron otros colinomiméticos conjuntamente con anticolinérgicos cuaternarios, tales como el glucopirrolato. No se sabe si el Donepecilo clorhidrato y/o sus metabolitos pueden extraerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración).

En los animales, entre los signos de toxicidad relacionados con la dosis, se mencionan: reducción en el movimiento espontáneo, posición decúbito prono, marcha tambaleante, lagrimeo, convulsiones clónicas, depresión respiratoria, salivación, miosis, fasciculación y menor temperatura de la superficie corporal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país, entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan (011) 4943-1455

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos trirranurados.

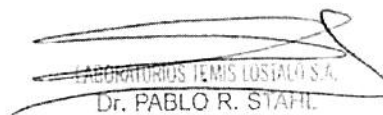
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 48.813

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .../.../...


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

M.N. N° 12728
IF-2018-05636236-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05636236-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Febrero de 2018

Referencia: 10561-14-1 prospecto cebrocal

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 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: 2018.02.02 15:28:24 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
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: 2018.02.02 15:28:24 -03'00'



INFORMACIÓN PARA PACIENTES
CEBROCAL 10 DIVIDOSIS
DONEPECILO CLORHIDRATO
Comprimidos trirranurados

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACIÓN ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO

CONSULTE A SU MEDICO ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO: Si Ud. presenta antecedentes de fiebre alta acompañada de rigidez muscular, dolor muscular o de las articulaciones, debilidad, náuseas y orina oscura (similar al té), cambios mentales, incluyendo el delirio y agitación, y latido irregular del corazón y el pulso.

Si Ud. presenta antecedentes de un trastorno denominado Síndrome Neuroléptico Maligno no puede tomar este medicamento.

¿QUÉ CONTIENE CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

Cada comprimido trirranurado contiene Donepecilo clorhidrato 10 mg.

ACCIÓN

Donepecilo es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, la enzima que se encarga de la destrucción del neurotransmisor acetilcolina que interviene en los procesos cerebrales relacionados con la memoria.

¿PARA QUÉ SE USA CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

CEBROCAL 10 DIVIDOSIS se utiliza en el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer de leve a moderada.

¿CÓMO SE USA CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

El tratamiento se inicia con 5 mg diarios (2 partes del comprimido trirranurado) en 1 única dosis diaria por la noche al acostarse. La dosis de 5 mg se mantendrá durante un período de por lo menos 1 mes, de modo de poder alcanzar los primeros indicios de respuesta clínica al tratamiento que se está evaluando y las concentraciones de Donepecilo clorhidrato en estado estable.

Una vez transcurrido el período de adaptación de la dosis (1 mes) con la administración de 5 mg diarios, la dosis de CEBROCAL 10 DIVIDOSIS podrá aumentarse a 10 mg diarios (1 comprimido trirranurado entero) en 1 única toma.

Para reducir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis de a 2,5 mg (1 parte del comprimido trirranurado) en 1 única dosis diaria por la noche al acostarse, cada semana hasta alcanzar los 10 mg/día (1 comprimido trirranurado entero) en 1 toma diaria por la noche al acostarse.

Los pacientes gerontes son propensos a la aparición de efectos adversos como diarrea y bradicardia. En estos casos puede iniciarse el tratamiento con 1 dosis de Donepecilo de 2,5 mg (1 parte del comprimido trirranurado) por día e incrementarse de la siguiente manera:

1^{ra}s 4 semanas: Tomar 1 parte del comprimido trirranurado de 10 mg (2,5 mg) por día por la noche al acostarse.

5° semana: Tomar 2 partes del comprimido trirranurado de 10 mg (5 mg) por día en 1 sola toma al acostarse.

6° y 7° semana: Tomar 3 partes del comprimido trirranurado de 10 mg (7,5 mg) por día por la noche al acostarse.

8° semana en adelante: Tomar 1 comprimido trirranurado entero de 10 mg por día por la noche al acostarse.

La dosis máxima recomendada es de 10 mg diarios. No se han realizado estudios con dosis superiores a 10 mg diarios. Con la discontinuación del tratamiento, se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos del Donepecilo clorhidrato. No se dispone de evidencia que señalen que se hayan producido efectos rebote con la discontinuación brusca del tratamiento.

No utilizar en menores de 18 años.

Con la discontinuación del tratamiento, se ha detectado una disminución progresiva de los efectos beneficiosos de CEBROCAL 10 DIVIDOSIS.

El tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

El tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS debe ser iniciado sólo si se cuenta con Personal que controle la adecuada toma del medicamento por parte del paciente.

¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

No tome CEBROCAL 10 DIVIDOSIS si Ud. padece hipersensibilidad conocida al Donepecilo clorhidrato o los derivados de la piperidina. No utilizar en embarazo, ni en lactancia. No utilizar en menores de 18 años.

¿QUÉ CUIDADOS DEBE TENER ANTES DE TOMAR CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

Informe a su médico o farmacéutico si:

- Sufre otra enfermedad
- Es alérgico
- Ya toma otros medicamentos (incluso los comprados sin receta).

Debido a su acción farmacológica, el Donepecilo puede producir descenso de la frecuencia cardíaca. La posibilidad que se produzca esta acción puede ser especialmente importante cuando se trata a pacientes con enfermedades del sistema de conducción eléctrico del corazón. Se han registrado casos de síncope en asociación con el uso de Donepecilo. Si tiene antecedentes de arritmias en su corazón o toma alguna medicación para el corazón debe informárselo a su médico.

Por su acción farmacológica, el Donepecilo puede aumentar la producción de ácido en el estómago. Si usted tiene antecedentes de úlcera en el estómago o gastritis, o toma analgésicos en forma frecuente deberá informárselo a su médico.

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY TOMANDO CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

Síndrome Neuroléptico Maligno: Es un síndrome potencialmente muy grave caracterizado por fiebre alta, rigidez muscular, trastornos neurológicos y alteraciones del estado de conciencia.

Este síndrome se ha presentado en muy raras ocasiones en pacientes a quienes se administró Donipecil, especialmente en pacientes medicados concomitantemente con fármacos antipsicóticos.

Si un paciente presenta signos y síntomas debe consultar de inmediato a un Médico y el tratamiento con Donipecil debe suspenderse.

Teniendo en cuenta la acción farmacológica del Donepencil y dentro de las consecuencias previsibles, se han registrado náuseas, diarrea y vómitos. Estos efectos, parecen presentarse más frecuentemente con la dosis de 10 mg diarios que con la de 5 mg diarios. En la mayoría de los casos, estos efectos han sido leves y transitorios, prolongándose en algunos de los casos, de 1 a 3 semanas y mejorando a medida que avanza el tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS.

Por su acción farmacológica, el Donepencil puede generar retención urinaria en ciertos pacientes predispuestos. Si presenta imposibilidad para orinar durante el tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS, debe consultar a su médico.

Debido a sus acciones a nivel pulmonar, el Donepencil debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de asma o de enfermedad pulmonar obstructiva.

Efectos sobre la conducción de vehículos: El Donepencil ejerce un efecto leve a moderado en la habilidad para conducir vehículos.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDO TENER MIENTRAS ESTOY TOMANDO CEBROCAL 10 DIVIDOSIS?

El tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS es bien tolerado.

Durante el tratamiento con CEBROCAL 10 DIVIDOSIS puede presentarse congestión de nariz y senos, hipotensión arterial, precordialgia, trastornos del ritmo cardíaco, fiebre, edema de cara, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, trombosis de las venas, aumento de la salivación, gastritis, colon irritable, gastroenteritis, trastornos hepáticos, aumento de la glucosa en sangre, anemia, aumento de peso, debilidad muscular, trastornos del sistema nervioso (temblores, irritabilidad, parestesias, tendencia a la agresión, vértigo), aumento de la libido, trastornos en la marcha, trastornos respiratorios, prurito, urticaria, irritación de los ojos y trastornos oculares, visión borrosa, trastornos en la audición, vértigo al movimiento, incontinencia urinaria, trastornos en la micción (en el Hombre y en la Mujer), aumento de la hemorragia menstrual, trastornos mamarios, vaginitis.

Si se presentan fiebre alta acompañada de rigidez muscular, dolor muscular o de las articulaciones, debilidad, náuseas y orina oscura (similar al té), cambios mentales, incluyendo el delirio y agitación, y latido irregular del corazón y el pulso, existe el riesgo de que se trate de un caso de un trastorno neuromuscular llamado Rabdomiólisis o Síndrome Neuroléptico Maligno. En ese caso el medicamento debe interrumpirse inmediatamente y debe contactarse de inmediato a un médico o un farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS, O SI TOME MÁS CANTIDAD DE LA NECESARIA?

Si ha tomado más CEBROCAL 10 DIVIDOSIS de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico.



En caso de sobredosis accidental o intencional consulte con urgencia a su médico y/o llame a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 20, 30 y 60 comprimidos trirranurados.

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Comuníquese al Laboratorio al 0800-321-5555 o a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

FORMA DE CONSERVACIÓN

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

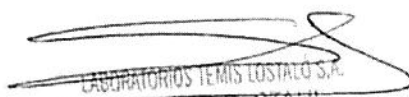
INFORMACIÓN ADICIONAL

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 48.813

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178,(C1285ABF)
Ciudad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .../.../...


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
IF-2018-05636895-APN-DEDERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05636895-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Febrero de 2018

Referencia: 10561-14-1 inf paciente cebrocal

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 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: 2018.02.02 15:30:24 -03'00'

Reinaldo Marcos Mosquera
Asesor Técnico
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: 2018.02.02 15:30:25 -03'00'