



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3940

BUENOS AIRES, 03 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004645-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ROLAST / MONTELUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg, COMPRIMIDOS MASTICABLES 5mg - 4mg, SOBRE GRANULADO 500mg; aprobada por Certificado N° 53.646.

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 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.



DISPOSICIÓN N° 3940

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 160 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ROLAST / MONTELUKAST, aprobada por Certificado N° 53.646 y Disposición N° 1280/07, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., cuyos textos constan de fojas 22 a 35, 36 a 49 y 51 a 63.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1280/07 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 35, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



DISPOSICIÓN N° **3940**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.646 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004645-11-9

DISPOSICION N° **3940**

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **3940**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.646 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ROLAST / MONTELUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10mg, COMPRIMIDOS MASTICABLES 5mg – 4mg, SOBRE GRANULADO 500mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1280/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000663-07-3.-

57

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4893/09.-	Prospectos de fs. 22 a 35, 36 a 49 y 51 a 63, corresponde desglosar de fs. 22 a 35.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C. y F., Titular del Certificado de Autorización N° 53.646 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 03 JUN 2011del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004645-11-9

DISPOSICIÓN N° 3940

js

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

3940



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

**ROLAST
MONTELUKAST**

Comprimidos recubiertos
Comprimidos masticables
Granulado

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto de ROLAST 10 mg contiene:

Montelukast (como sal sódica) 10,00 mg

Excipientes: sacarina sódica 0,10 mg, talco 0,24 mg, dióxido de titanio 1,00 mg, ciclamato de sodio 0,05 mg, polietilenglicol 400 0,50 mg, polietilenglicol 6000 0,25 mg, óxido de hierro rojo 0,01 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, cellactose 127,35 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2910 2,85 mg, estearato de magnesio 2,25 mg.

Cada comprimido masticable de ROLAST 5 mg contiene:

Montelukast (como sal sódica) 5,00 mg

Excipientes: estearato de magnesio 6,25 mg, esencia de frambuesa 3,75 mg, sorbitol 150,00 mg, dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, ácido cítrico anhidro 0,25 mg, croscarmelosa sódica 12,5 mg, manitol 68,06 mg, sucralosa 1,25 mg, rojo punzó 4R laca 23% 0,25 mg.

Cada comprimido masticable de ROLAST 4 mg contiene:

Montelukast (como sal sódica) 4,00 mg.

Excipientes: estearato de magnesio 5,00 mg, esencia de frambuesa 3,00 mg, sorbitol 120,00 mg, dióxido de silicio coloidal 2,00 mg, ácido cítrico anhidro 0,20 mg, croscarmelosa sódica 10,00 mg, manitol 54,45 mg, sucralosa 1,00 mg, rojo punzó 4R laca 23% 0,20 mg.

Cada sobre de 500 mg de granulado, contiene:

Montelukast sódico 4,00 mg

Excipientes: manitol 475,85 mg; hidroxipropilcelulosa 15,00 mg; estearato de magnesio 5,00 mg.

Acción terapéutica

El montelukast es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos, activo por vía oral, que inhibe específicamente los receptores de cisteinil-leucotrieno (CysLT₁).

Código ATC: R03DC03.

Indicaciones

Asma:

Montelukast está indicado en pacientes adultos y niños a partir de los 12 meses de edad.

Broncoconstricción inducida por ejercicio:

Montelukast está indicado en pacientes a partir de los 15 años de edad para la profilaxis de la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Rinitis alérgica:

Montelukast está indicado en pacientes adultos y niños a partir de 2 años de edad para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional y a partir de los 6 meses de edad para el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica perenne.

Propiedades farmacológicas**Acción farmacológica****Mecanismo de acción**

Los cisteinil-leucotrienos (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) son productos del metabolismo del ácido araquidónico y son liberados de varias células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Estos eicosanoides se unen a los receptores de cisteinil-leucotrienos (CysLT). El receptor CysLT tipo-1 ($CysLT_1$) se encuentra en la vía aérea (incluyendo el músculo liso y macrófagos) y en otras células pro-inflamatorias (incluyendo eosinófilos y ciertas células madres mieloides). Los cisteinil-leucotrienos han sido correlacionados con la fisiopatología del asma y rinitis alérgica. En el asma, los efectos mediados por los leucotrienos incluyen edema de la vía aérea, contracción del músculo liso, y alteración de la actividad celular asociada con el proceso inflamatorio. En la rinitis alérgica, los cisteinil-leucotrienos son liberados de la mucosa nasal luego de la exposición al alérgeno durante las reacciones temprana y tardía y están asociados con los síntomas alérgicos de la rinitis.

Montelukast es un compuesto activo por vía oral que se une con una gran afinidad y selectividad al receptor $CysLT_1$ (con preferencia a los receptores farmacológicamente importantes en la vía aérea, tales como los receptores de prostanoïdes, colinérgicos o β -adrenérgicos). Montelukast inhibe la acción fisiológica del LTD_4 en el receptor $CysLT_1$ sin ninguna actividad agonista.

Farmacodinamia


Montelukast causa la inhibición de los receptores de cisteinil-leucotrienos de la vía aérea, así demostrado por la habilidad de inhibir la broncoconstricción debido a la inhalación de LTD_4 en asmáticos.

Dosis tan bajas como 5 mg causan bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD_4 . En un estudio controlado con placebo, montelukast inhibe la fase temprana y tardía de la broncoconstricción debida al contacto con el antígeno en el 75% y 57%, respectivamente.

Los efectos de montelukast en los eosinófilos de sangre periférica fueron examinados en distintos estudios clínicos. En pacientes con asma de 2 años de edad y mayores que recibieron montelukast, se evidenció una disminución del conteo de eosinófilos de entre el 9 y el 15%, comparado con placebo, durante el tratamiento doble ciego. En pacientes con rinitis alérgica estacional de 15 años de edad o mayores que recibieron montelukast, se evidenció un aumento de 0,2% en el conteo de eosinófilos periféricos, comparado con un aumento del 12,5% en los pacientes tratados con placebo, durante el tratamiento a doble ciego, esto refleja una diferencia de 12,3% a favor de montelukast. La relación entre estas observaciones y los beneficios clínicos de montelukast que se notaron durante los ensayos clínicos es desconocida.

Farmacocinética**Absorción:**

Montelukast es rápidamente absorbido luego de la administración oral. Luego de la administración de comprimidos recubiertos de 10 mg a adultos en ayunas, el pico plasmático de concentración (C_{max}) es alcanzado en 3 o 4 horas. La biodisponibilidad media es del 64%. La biodisponibilidad y la C_{max} no están influenciados por los alimentos ingeridos en la mañana.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larregue
Co-Directora Técnica N.º 15571
APODERADA

PHOENIX

Para los comprimidos masticables de 5 mg, la C_{max} es alcanzada en 2 a 2,5 horas luego de la administración a adultos en ayunas. La biodisponibilidad oral media es 73% en ayunas versus 63% cuando se administra con alimentos a la mañana.

Para los comprimidos masticables de 4 mg, la C_{max} es alcanzada en 2 horas luego de la administración en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad en ayunas.

Los gránulos orales de 4 mg son bioequivalentes a un comprimido masticable de 4 mg cuando se administra a adultos en ayunas. La co-administración de gránulos orales con puré de manzana no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de montelukast. Comidas con alto contenido graso en la mañana no afectaron el ABC (Área bajo la curva) de montelukast gránulos orales; sin embargo, la comida disminuyó la C_{max} un 35% y prolongó la T_{max} de $2,3 \pm 1,0$ horas a $6,4 \pm 2,9$ horas.

La seguridad y eficacia de montelukast en pacientes con asma fue demostrada en estudios clínicos en los cuales se administró montelukast sin importar el momento de ingestión de alimentos.

Distribución:

Montelukast se une a proteínas plasmáticas en más del 99%. El volumen de distribución en estado de equilibrio de montelukast promedia los 8 a 11 litros. Estudios en ratas con montelukast radiomarcado indican una mínima distribución a través de la barrera hemato-encefálica. Adicionalmente, las concentraciones de montelukast radiomarcado luego de 24 horas de la última dosis fueron mínimas en todos los otros tejidos.

Metabolismo:

Montelukast es extensamente metabolizado. En estudios a dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de montelukast son indetectables en estado de equilibrio en pacientes pediátricos y adultos.

Si bien estudios *in vitro* mostraron a montelukast como un potente inhibidor de CYP2C8, información proveniente de un estudio clínico de interacciones farmacológicas demostró que montelukast no inhibe a CYP2C8 *in vivo*, y por lo tanto, no parecería alterar el metabolismo de drogas metabolizadas por esta enzima. Estudios *in vitro* demostraron que a concentraciones terapéuticas montelukast no inhibe CYP3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, o 2D6.

Eliminación:

El clearance plasmático promedio de montelukast es de 45 ml/min. en adultos sanos. Tras una dosis oral de montelukast radiomarcado, el 86% de la radiactividad se recuperó en muestras fecales de 5 días y < 0,2% se recuperó en orina. Este dato, asociado a las estimaciones de la biodisponibilidad oral de montelukast, indica que montelukast y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía biliar. La vida media de montelukast se encuentra entre las 2,7 y las 5,5 horas en adultos jóvenes sanos, siendo su farmacocinética prácticamente lineal para dosis hasta 50 mg. El 14% de la droga madre de una dosis diaria de 10 mg de montelukast se acumula en plasma.

Características en grupos especiales de pacientes:

Insuficiencia hepática: pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y evidencia clínica de cirrosis mostraron una disminución del metabolismo de montelukast resultando en un aumento del 41% del ABC luego una dosis única de montelukast 10 mg. La eliminación de montelukast fue ligeramente más prolongada comparada con la de sujetos normales (vida media promedio 7,4 horas). No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. No fue evaluada la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática severa o con hepatitis.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

María Victoria Larrague

Co-Directora Técnica M.P. 15571

APODERADA



PHOENIX

Insuficiencia renal: ya que montelukast ni sus metabolitos son eliminados por orina, no se evaluó la farmacocinética de montelukast en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda ajuste en la dosis en estos pacientes.

Genero: la farmacocinética de montelukast es similar en hombres y en mujeres.

Raza: las diferencias farmacocinéticas debido a la raza no fueron estudiadas.

Pacientes adolescentes y pediátricos: diferentes estudios evaluaron la exposición sistémica de pacientes adolescentes y pediátricos a montelukast.

Se recomienda el uso de comprimidos recubiertos en pacientes ≥ 15 años y adultos jóvenes, ya que la concentración plasmática de montelukast es similar en éstos pacientes a la de los adultos.

Los comprimidos masticables de montelukast 5 mg deben usarse en pacientes pediátricos de 6 a 14 años y los comprimidos masticables de 4 mg deben usarse en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad; ya que la exposición sistémica en dichos pacientes es similar a la exposición de los adultos tras la administración de comprimidos recubiertos de montelukast 10 mg.

En niños de 6 a 11 meses de edad, la exposición sistémica a montelukast y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas fueron más altas que aquellas observadas en adultos. Sobre la base de análisis de población, el ABC media fue un 60% más alta y la C_{max} media fue un 89% más alta que aquellos observados en adultos. La exposición sistémica en niños de 12 a 23 meses de edad fue menos variable, pero fue aun así más alta que aquella observada en adultos. El ABC media fue 33% más alta y la C_{max} media fue un 60% más alta que aquellos observados en adultos.

Interacciones medicamentosas

Teofilina, prednisona y prednisolona: montelukast fue administrado con otras terapias rutinariamente usadas en la profilaxis y el tratamiento crónico del asma y no se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos. En estudios de interacciones de drogas, la dosis recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de las siguientes drogas: teofilina, prednisona y prednisolona.

Dosis diarias de montelukast de 10 mg hasta un equilibrio farmacocinético, no causó cambios clínicamente significativos en la cinética de una dosis única endovenosa de teofilina. Montelukast en dosis diarias de 10 mg hasta un equilibrio farmacocinético, no causó ningún cambio clínicamente significativo en los perfiles plasmáticos de prednisona o prednisolona luego de la administración de prednisona vía oral o prednisolona endovenosa.

Anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina y warfarina: en estudios de interacciones de drogas, la dosis recomendada de montelukast no tuvo efectos clínicamente importantes en la farmacocinética de las siguientes drogas: anticonceptivos orales (noretindrona 1 mg / etinilestradiol 35 mcg), terfenadina, digoxina y warfarina. Montelukast en dosis ≥ 100 mg por día hasta estado de equilibrio farmacocinético no tuvo alteraciones significativas en las concentraciones plasmáticas en ninguno de los componentes de un anticonceptivo oral que contiene noretindrona 1 mg / etinilestradiol 35 mcg. Dosis de 10 mg de montelukast administradas hasta el estado de equilibrio farmacocinético no cambiaron la concentración plasmática de terfenadina (un sustrato de la enzima CYP3A4) o fexofenadina, su metabolito carboxilado, y no prolongó el intervalo QTc luego de la co-administración con terfenadina 60 mg dos veces al día; no cambió el perfil farmacocinético o la excreción urinaria de la digoxina inmunorreactiva; no cambió el perfil farmacocinético de la warfarina

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

(principalmente a sustrato de CYP2C9, 3A4 y 1A2) o influenció el efecto de una dosis única de 30 mg de warfarina vía oral en el tiempo de protrombina o del RIN (Razón Internacional Normalizada).

Hormonas tiroideas, hipnóticos sedativos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), benzodiazepinas y descongestivos: aunque no se realizaron estudios adicionales sobre interacciones específicas, montelukast fue usado concomitantemente con una amplia gama de drogas comúnmente prescritas en estudios clínicos sin evidencia de interacciones clínicamente adversas. Estas medicaciones incluyen hormonas tiroideas, sedantes hipnóticos, AINEs, benzodiazepinas y descongestivos.

Inductores del citocromo P450: fenobarbital, que induce el metabolismo hepático, disminuyó el ABC de montelukast aproximadamente un 40% luego de una dosis única de 10 mg de montelukast. No se recomienda un ajuste en la dosis de montelukast. Es razonable emplear un monitoreo clínico apropiado cuando se co-administra montelukast con un inductor potente de las enzimas del citocromo P450 tal como fenobarbital o rifampicina.

Montelukast es un potente inhibidor de CYP2C8 *in vitro*. Sin embargo, un estudio clínico de interacciones de drogas entre montelukast y rosiglitazona (un sustrato de prueba representativo de drogas metabolizadas principalmente por CYP2C8) en 12 individuos sanos demostró que la farmacocinética de rosiglitazona no es alterada cuando las drogas son co-administradas, indicando que montelukast no inhibe a la enzima CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, no se prevee que montelukast altere el metabolismo de drogas metabolizadas por esta enzima (por ejemplo: paclitaxel, rosiglitazona y repaglinida).

Posología y modo de administración

Asma

ROLAST debe ser tomado una vez al día en la noche. Las siguientes son las dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes (15 años o mayores): un comprimido de 10 mg.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4 mg de gránulos orales.


Pacientes pediátricos de 12 a 23 meses de edad: un paquete de 4 mg de gránulos orales.

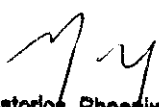
La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con asma no ha sido establecida.

No se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes con asma para evaluar la eficacia relativa de una dosis matutina versus una dosis nocturna. La farmacocinética de ROLAST es similar tanto para la dosis matutina como nocturna. Se ha demostrado eficacia para el asma cuando ROLAST se administra por la noche sin tener en cuenta la hora de la ingestión de alimentos.

Broncoconstricción Inducida por ejercicio (BIE) en pacientes de 15 años de edad y mayores

Para la prevención de BIE, una dosis de 10 mg de ROLAST debe ser ingerida por lo menos 2 horas antes de realizar ejercicio físico. No se debe ingerir una dosis adicional de ROLAST dentro de las 24 horas de la dosis previa. Los pacientes que se encuentran bajo tratamiento diario con ROLAST por otra indicación (incluyendo el asma crónica) no deben ingerir una dosis extra para la prevención del BIE. Todos los pacientes deben tener disponible un agonista β_2 adrenérgico como tratamiento de rescate. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 15 años de edad no ha sido establecida. La administración diaria de ROLAST para el tratamiento crónico del asma no ha sido establecida para prevenir episodios agudos de BIE.




 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

Rinitis alérgica

Para la rinitis alérgica, ROLAST debe ser ingerido una vez al día. La eficacia fue demostrada para la rinitis alérgica cuando montelukast fue administrado en la mañana o en la noche sin importar el momento en que se ingirieron alimentos. El momento de la administración debe ser individualizado para adaptarse a cada paciente.

Las dosis recomendadas de ROLAST para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica estacional son:

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4 mg de gránulos orales.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con rinitis alérgica estacional no ha sido establecida.

Las dosis recomendadas de ROLAST para el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica perenne son:

Para adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores: un comprimido de 10 mg.

Para pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad: un comprimido masticable de 5 mg.

Para pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad: un comprimido masticable de 4 mg o un paquete de 4mg de gránulos orales.

Para pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad: un paquete de 4 mg de gránulos orales.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne no ha sido establecida.

Asma y rinitis alérgica

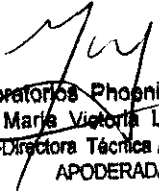
Los pacientes que padecen asma y rinitis alérgica deben tomar únicamente un comprimido de ROLAST por día, a la noche.

Instrucciones para la administración de gránulos orales

Los gránulos de ROLAST 4 mg pueden ser administrados ya sea directamente en la boca, disueltos en una cucharadita (5 ml) de fórmula para bebé o leche materna a temperatura ambiente, o mezclado con una cucharada de alimentos blandos fríos o a temperatura ambiente; basados en estudios de estabilidad, sólo deben usarse puré de manzana, zanahoria, arroz o helado. El paquete no debe ser abierto hasta que se este listo para usarse. Una vez abierto el paquete, la dosis total (con o sin mezclar con fórmula para bebés, leche materna, o alimentos) debe administrarse dentro de los 15 minutos. Si se mezcla con fórmula para bebés, leche materna o alimentos, ROLAST gránulos orales no debe ser almacenado para su posterior consumo. Se debe desechar cualquier porción no usada. ROLAST gránulos orales no está destinado a ser disuelto en otros líquidos que no sean leche materna o fórmula para bebés para su administración. Sin embargo, los líquidos pueden ser ingeridos subsecuentemente a la administración. ROLAST gránulos orales puede ser administrado sin tener en cuenta en que momento se ingieren alimentos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Advertencias y precauciones

Asma aguda

Montelukast no está indicado para revertir el broncoespasmo en ataques de asma agudos, incluyendo el estado asmático. Se debe recomendar a los pacientes que tengan medicación de rescate apropiada disponible. El tratamiento con montelukast puede ser continuado durante una exacerbación aguda del asma. Pacientes con exacerbaciones del asma luego de realizar ejercicio deben tener disponible β_2 agonistas de acción corta como medida de rescate.

Uso concomitante de glucocorticoides

Mientras que la dosis de corticoides inhalados puede reducirse gradualmente bajo supervisión médica, montelukast no debe ser sustituido abruptamente por corticoides inhalados.

Sensibilidad a la aspirina

Los pacientes con sensibilidad conocida a la aspirina deben continuar evitando la aspirina y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) mientras están bajo tratamiento con montelukast. Aunque montelukast es efectivo mejorando la función ventilatoria en pacientes asmáticos con sensibilidad a la aspirina documentada, no ha sido demostrado revertir el broncoespasmo producido por la aspirina u otro AINE en pacientes con sensibilidad a la aspirina.

Eventos neuropsiquiátricos

Se han reportado eventos neuropsiquiátricos en pacientes adultos, adolescentes y pediátricos bajo tratamiento con montelukast. Los reportes post-comercialización incluyeron: agitación, comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, ideación y plan suicida (incluyendo suicidio), y temblor. Los detalles de algunos reportes post-comercialización de montelukast aparentan ser consistentes con un efecto inducido por la droga.


Los pacientes y los prescriptores, deben estar alertas de los eventos neuropsiquiátricos. Los pacientes deben ser instruidos para notificar a su médico si estos cambios aparecen. Los médicos tratantes deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de continuar con el tratamiento con montelukast si estos eventos ocurren.

Condiciones eosinófilicas

Los pacientes con asma bajo tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces presentando características clínicas de vasculitis consistentes con el síndrome Churg-Strauss, una condición que es frecuentemente tratada con corticoides sistémicos. Estos eventos usualmente, pero no siempre, han sido asociados con la reducción del tratamiento oral con corticoides. Los médicos deben estar alertas en cuanto a la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía en sus pacientes. Una asociación causal entre montelukast y estas condiciones subyacentes no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas

No se necesita ajustar la dosis cuando montelukast es co-administrado con teofilina, prednisona, prednisolona, anticonceptivos orales, terfenadina, digoxina, warfarina, hormonas tiroideas, hipnóticos sedativos, anti-inflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas, descongestivos e inductores de las enzimas del citocromo P450.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se observó evidencia de tumorigenicidad en estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas Sprague-Dawley ni en estudios de 92 semanas en ratones con dosis orales por sonda nasogástrica de 200 mg/kg/día o 100mg/kg/día, respectivamente.

La exposición estimada en ratas fue aproximadamente 120 y 75 veces el área bajo la curva para adultos y niños, respectivamente, a la dosis máxima diaria recomendada. La exposición estimada en ratones fue aproximadamente 45 y 25 veces el área bajo la curva para adultos y niños, respectivamente, de la dosis máxima diaria recomendada vía oral.

Montelukast no demostró evidencia de actividad mutagénica o clastogénica.

Efectos teratogénicos

No se observaron efectos teratogénicos en ratas ni conejos a dosis aproximadamente 100 y 110 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en adultos basados en el área bajo la curva. Durante la experiencia de comercialización mundial, defectos en las extremidades han sido raramente reportados en los hijos de mujeres que recibieron tratamiento con montelukast durante el embarazo. La mayoría de estas mujeres recibieron otras drogas como tratamiento para el asma durante su embarazo. Una relación causal entre estos eventos y montelukast no fue establecida.

Embarazo

Categoría B. No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Ya que los estudios en reproducción realizados en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, montelukast no debe ser usado en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Estudios en ratas han mostrado que montelukast es excretado en la leche materna. No se sabe si montelukast es excretado en humanos en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna humana, debe tenerse precaución cuando se indica montelukast durante la lactancia.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de montelukast han sido establecidas en estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos con asma de 6 a 14 años de edad. Los perfiles de seguridad y eficacia en este grupo etáreo son similares a los observados en los adultos. La eficacia de montelukast en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad y para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne en pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad tiene soporte en la extrapolación de la eficacia demostrada en pacientes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica, así como el supuesto de que el curso de la enfermedad, fisiopatología y los efectos de la droga son sustancialmente similares entre esta población.

La seguridad de los comprimidos masticables de montelukast 4 mg en pacientes pediátricos de 2 a 5 años de edad con asma ha sido demostrada mediante datos adecuados y bien controlados. La eficacia de montelukast en este grupo es extrapolada de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma y está basado en datos de farmacocinética similares, así como el supuesto de que el curso de la enfermedad, fisiopatología y los efectos de la droga son sustancialmente similares entre ambas poblaciones. La eficacia en este grupo tiene soporte en las evaluaciones exploratorias de eficacia de un estudio de seguridad, de gran escala y bien controlado llevado a cabo en pacientes de 2 a 5 años de edad.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria-VICTORIA Larraque

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA

PHOENIX

La eficacia de los gránulos orales de montelukast 4 mg en pacientes pediátricos de 12 a 13 meses de edad con asma ha sido demostrada en un análisis de 172 pacientes pediátricos, 124 de los cuales fueron tratados con montelukast en un estudio clínico de 6 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo. La eficacia de montelukast en este grupo de edad es extrapolada de la eficacia demostrada en pacientes de 6 años de edad y mayores con asma basada en una exposición sistémica media (ABC) similar, y que el curso de la enfermedad, fisiopatología y los efectos de la droga son sustancialmente similares entre esta población, teniendo soporte en datos de eficacia de seguridad de un estudio clínico en el cual la eficacia fue una de las variables exploradas.

La seguridad de los comprimidos masticables de montelukast 4 mg y 5 mg en pacientes pediátricos de 2 a 14 años con rinitis alérgica esta sustentada en datos obtenidos en estudios clínicos conducidos en pacientes pediátricos de dicha edad con diagnóstico de asma. Un estudio de seguridad en pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional demostró un perfil de seguridad similar. La seguridad de los gránulos orales de montelukast de 4 mg en pacientes pediátricos de 6 meses de edad con rinitis alérgica perenne tiene soporte en la extrapolación de los datos de seguridad obtenidos en estudios realizados con pacientes pediátricos de 6 meses a 23 meses de edad con diagnóstico de asma a partir de los datos farmacocinéticos para comparar la exposición sistémica en pacientes de 6 a 23 meses de edad con la exposición sistémica en adultos.

La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con diagnóstico de asma y menores de 6 meses de edad con diagnóstico de rinitis alérgica perenne no ha sido establecida. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 15 años que padecen de broncoconstricción inducida por el ejercicio no ha sido establecida.

Uso en ancianos

Del total de sujetos en estudios clínicos de montelukast, el 3,5% tenían 65 años de edad o más, y el 0,4% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes ancianos y los jóvenes, sin embargo no se puede descartar una mayor sensibilidad en los pacientes mayores. El perfil farmacocinético y la biodisponibilidad oral de una sola dosis de 10 mg vía oral de montelukast son similares en los pacientes ancianos y en los adultos jóvenes. La vida media plasmática de montelukast es ligeramente mayor en los pacientes ancianos. No se requiere ajuste de dosis en esta población.

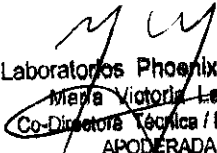
Uso en insuficiencia hepática y renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se han conducido bajo condiciones ampliamente variables, la frecuencia de aparición de eventos adversos observados en los estudios clínicos no puede ser directamente comparada con la frecuencia en otros estudios clínicos de otras drogas y pueden no reflejar la frecuencia observada en la práctica clínica. En la siguiente descripción de la experiencia en estudios clínicos, las reacciones adversas son enumeradas independientemente de la relación de causalidad.

Los eventos adversos más comunes (incidencia \geq 5% y mayores a placebo; enumerados en orden de frecuencia descendiente) en estudios clínicos controlados fueron: infección de las vías


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Marta Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

respiratorias superiores, fiebre, cefalea, faringitis, tos, dolor abdominal, diarrea, otitis media, influenza, rinores, sinusitis, otitis.

Adultos y adolescentes de 15 años de edad o mayores con diagnóstico de asma

Montelukast ha sido evaluado para la seguridad en aproximadamente 2950 pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores en estudios clínicos. En estudios clínicos controlados con placebo, los siguientes eventos adversos reportados con montelukast ocurrieron con una frecuencia $\geq 1\%$ en pacientes y en una incidencia mayor en aquellos pacientes tratados con placebo:

		Montelukast 10 mg/día (%) (n=1955)	Placebo (%) (n=1180)
<i>Generales</i>	Dolor abdominal	2,9	2,5
	Astenia/fatiga	1,8	1,2
	Fiebre	1,5	0,9
	Trauma	1,0	0,8
<i>Alteraciones en el sistema digestivo</i>	Dispepsia	2,1	1,1
	Odontalgia	1,7	1,0
	Gastroenteritis infecciosa	1,5	0,5
<i>Alteraciones en el sistema nervioso/psiquiátricas</i>	Cefalea	18,4	18,1
	Mareos	1,9	1,4
<i>Alteraciones sistema respiratorio</i>	Influenza	4,2	3,9
	Tos	2,7	2,4
	Congestión nasal	1,6	1,3
<i>Alteraciones cutáneas y de los anexos</i>	Rash	1,6	1,2
<i>Alteraciones en valores de laboratorio</i>	Aumento GPT (transaminasa glutámico-pirúvica)	2,1	2,0
	Aumento GOT (Transaminasa glutámico-oxalacética)	1,6	1,2
	Piuria	1,0	0,9

La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre montelukast y placebo.

El perfil de seguridad de montelukast, cuando es administrado como única dosis para la prevención de BIE en pacientes adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores, fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para montelukast.

En total, 569 pacientes fueron tratados con montelukast durante por lo menos 6 meses, 480 durante un año, y 49 durante dos años en diferentes estudios clínicos. Con el tratamiento prolongado, el perfil de eventos adversos no mostró cambios significativos.

Pacientes pediátricos de 6 a 14 años de edad con diagnóstico de asma

Se evaluó la seguridad de montelukast en dicha población, el perfil de seguridad fue por lo general similar al de los adultos. Los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica/ MP. 15571
 APODERADA

PHOENIX

frecuentemente que en los pacientes pediátricos que recibían placebo: faringitis, influenza, fiebre, sinusitis, náuseas, diarrea, dispepsia, otitis, infección viral y laringitis. La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre montelukast y placebo. Con tratamiento prolongado, el perfil de eventos adversos no se modificó significativamente.

En estudios donde se evaluó la tasa de crecimiento, el perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos fue consistente con el perfil de seguridad previamente descrito para montelukast. En dicho estudio, los siguientes eventos, no observados previamente con el uso de montelukast en este grupo etario, ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuente que en el grupo placebo: cefalea, rinitis (infecciosa), varicela, gastroenteritis, dermatitis atópica, bronquitis aguda, infección dentaria, infección cutánea y miopía.

Pacientes pediátricos entre 2 y 5 años de edad con diagnóstico de asma

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con pacientes de este grupo etario, los siguientes eventos adversos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes que recibían placebo: fiebre, tos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, rinorrea, sinusitis, otitis, influenza, rash, dolor de oídos, gastroenteritis, eccema, urticaria, varicela, neumonía, dermatitis y conjuntivitis.

Pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad con diagnóstico de asma

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 meses de edad con diagnóstico de asma no fue establecida.

La seguridad de montelukast fue evaluada en 175 pacientes pediátricos de entre 6 y 23 meses de edad que participaron en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo de seis semanas de duración. El perfil de seguridad fue por lo general similar al perfil de seguridad en adultos y pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad. En pacientes pediátricos de 6 a 23 meses de edad, recibiendo montelukast, los siguientes eventos adversos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y más frecuentemente que en los pacientes que recibían placebo: infección de las vías respiratorias superiores, sibilancias, otitis media, faringitis, tonsilitis, tos y rinitis. La frecuencia de eventos adversos menos comunes fue comparable entre montelukast y placebo.

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con rinitis alérgica estacional

Montelukast administrado una vez al día en la mañana o en la noche tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo. En estudios controlados con placebo, los siguientes eventos fueron reportados con montelukast con una frecuencia $\geq 1\%$ y con mayor frecuencia que en los pacientes que recibían placebo: infección de las vías aéreas superiores 1,9% de los pacientes recibiendo montelukast versus 1,5% de los pacientes recibiendo placebo. En otro estudio realizado se observó un perfil de seguridad consistente con el anterior. La incidencia de somnolencia fue similar a la de placebo en todos los estudios.

Pacientes pediátricos de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, se administró montelukast una vez al día en la noche y el perfil de seguridad fue similar al del placebo. En dicho estudio, los siguientes eventos ocurrieron con una frecuencia $\geq 2\%$ y la incidencia fue mayor a la de los individuos que recibían placebo: cefalea, otitis media, faringitis e infección de las vías aéreas superiores.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

Adultos y adolescentes de 15 años de edad y mayores con diagnóstico de rinitis alérgica perenne

El perfil de seguridad de montelukast ha sido evaluado en diferentes estudios clínicos en los cuales se administró montelukast en una dosis diaria, y fue similar al perfil de los pacientes que recibieron placebo. En estos estudios, los siguientes eventos adversos fueron reportados con una frecuencia \geq 1% y con una incidencia mayor a placebo: sinusitis, infección de la vía aérea superior, cefalea, tos, epistaxis, y aumento de GPT (transaminasa glutámico-pirúvica). La incidencia de somnolencia fue similar a la del placebo.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años de edad con diagnóstico de rinitis alérgica perenne

La seguridad en pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica perenne tiene soporte en el perfil de seguridad de pacientes de 2 a 14 años de edad con rinitis alérgica estacional. La seguridad en pacientes de 6 a 23 meses de edad tiene soporte en datos farmacocinéticos y de seguridad y eficacia en pacientes de esas edades con diagnóstico de asma y en estudios de farmacocinética de adultos.

Durante la comercialización de montelukast se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post-comercialización de montelukast. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

Alteraciones en el sistema linfático y sanguíneo: tendencia al sangrado.

Alteraciones en el sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, infiltración hepática de eosinófilos.

Alteraciones psiquiátricas: agitación incluyendo comportamiento agresivo u hostilidad, ansiedad, depresión, desorientación, alteraciones del sueño, alucinaciones, insomnio, irritabilidad, inquietud, sonambulismo, ideación y conductas suicidas (incluyendo suicidio), temblor.

Alteraciones del sistema nervioso: somnolencia, parestesia/hipoestesia, convulsiones.

Alteraciones cardíacas: palpitaciones.

Alteraciones respiratorias, torácicas o mediastinales: epistaxis.

Alteraciones gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, pancreatitis, vómitos.

Alteraciones hepatobiliares: se han reportado casos de hepatitis colestásica, injuria hepatocelular y lesión hepática de patrón mixto durante el uso de montelukast. Muchos de estos ocurrieron en combinación con otros factores de confusión, tales como uso de otra medicación, o cuando montelukast fue administrado a pacientes con factores de riesgo para enfermedad hepática como uso de alcohol u otras formas de hepatitis.

Alteraciones de la piel y tejido celular subcutáneo: angioedema, moretones, eritema nodoso, prurito, urticaria.

Alteraciones músculoesqueléticas y del tejido conectivo: artralgia, mialgia incluyendo calambres musculares.

Alteraciones generales y sitio de administración: edema.

Los pacientes con diagnóstico de asma bajo tratamiento con montelukast pueden presentar eosinofilia sistémica, a veces se presentan con evidencia clínica compatible con síndrome de Churg-Strauss, una condición que es frecuentemente tratada con glucocorticoides sistémicos. Estos eventos usualmente, pero no siempre, han sido asociados con la reducción del tratamiento con

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Mirela Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA

PHOENIX

corticoides sistémicos. Los médicos tratantes deben estar alertas a la aparición de eosinofilia, rash vasculítico, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas, y/o neuropatía que pudieran presentarse en los pacientes tratados con montelukast.

Sobredosificación

No ocurrieron muertes luego de dosis orales únicas de montelukast hasta 5000 mg/kg en ratones (se estima que la exposición fue aproximadamente 335 y 210 veces el ABC para adultos y niños, respectivamente, sobre la dosis oral máxima recomendada) y ratas (se estima que la exposición fue 230 y 145 veces el ABC para adultos y niños, respectivamente, sobre la dosis oral máxima recomendada).

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con montelukast. Se ha administrado montelukast a pacientes asmáticos adultos a dosis de hasta 200 mg diarios durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, en dosis de hasta 900 mg diarios durante una semana aproximadamente, sin reacciones adversas de importancia clínica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. A Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

ROLAST comprimidos recubiertos y masticables: Conservar a temperatura ambiente, desde 15 °C hasta 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

ROLAST granulado: Conservar hasta 25 °C. Proteger de la luz y la humedad.

Presentación

ROLAST comprimidos recubiertos: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

ROLAST comprimidos masticables: Se presenta en envases que contienen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos masticables, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

ROLAST granulado: Se presenta en envases que contienen 20, 30, 50, 60, 250, 500 y 1000 sobres, siendo estas tres últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.646.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

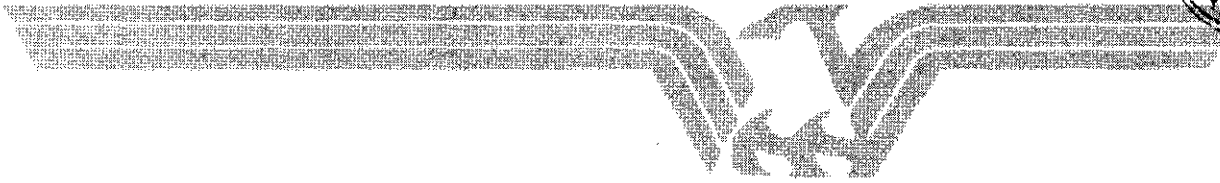
E-mail: info@phoenix.com.ar

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

Maria Victoria Larraque

Co-Directora Técnica / MP. 15571

APODERADA




PHOENIX

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.

Fecha de última revisión: .../.../...

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA