República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4961-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000418-18-5

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2001-000418-18-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 26/04/2019 12:09:16 agregado por el recurrente, se encuentra

aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2019-06715429 .

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EDARAVONA TAKATA y nombre/s genérico/s EDARAVONA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF / 0 - 26/04/2019 12:09:16, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 26/04/2019 12:09:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/04/2019 12:09:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 26/04/2019 12:09:16 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a

partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000418-18-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.18 13:10:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 13:11:04 -03'00'

EDARAVONA TAKATA®
EDARAVONA 30 mg
Solución inyectable

Venta bajo receta
Industria Japonesa

Lea esta guía de *EDARAVONA TAKATA®* detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *EDARAVONA TAKATA®* y para qué se utiliza?

EDARAVONA TAKATA® es un medicamento que contiene un principio activo denominado Edaravona.

¿Para qué se utiliza *EDARAVONA TAKATA®*?

EDARAVONA TAKATA® se utiliza para para mejorar los síntomas neurológicos y trastornos motores secundarios a un Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI). La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas y no podrá exceder los 14 días.

¿Cómo actúa *EDARAVONA TAKATA®*?

EDARAVONA TAKATA® evita el daño de las células cerebrales al captar los radicales libres, sustancias perjudiciales que se producen durante el ACV. De esta manera, limitaría el desarrollo y progresión de la lesión cerebral.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar *EDARAVONA TAKATA®*?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico.

No tome *EDARAVONA TAKATA®*:

- Si es alérgico a Edaravona o a otro componente de este medicamento (incluidos en la sección 7). Si cree que puede ser alérgico, informe a su médico.
- Si tiene insuficiencia renal, dado que la condición se puede agravar.

Antes que le administren *EDARAVONA TAKATA®* informe a su médico sus antecedentes médicos incluyendo:

- Si es alérgico a otros medicamentos
- Si está **embarazada** o planea estarlo
- Si está **amamantando**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a recibir ***EDARAVONA TAKATA®*** ya que puede empeorar su condición y en algunos casos ser fatal:

- Si tiene **problemas renales** (como insuficiencia renal)
- Si presenta **deshidratación**
- Si presenta alguna **infección**
- Si tiene **problemas hepáticos**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si presenta algún **trastorno de coagulación** (como síndrome de coagulación intravascular diseminada o CID)
- Si presenta **alteraciones en los análisis de laboratorio**
- Si anteriormente tuvo otros **ACV**
- Si presenta **trastornos cardíacos**
- Si tiene antecedentes de **alteraciones agudas de la conciencia** (pérdida de conocimiento, somnolencia)

Se requiere vigilancia permanente durante la administración de ***EDARAVONA TAKATA®.***
Su médico le realizará análisis de sangre y exámenes físicos periódicamente durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo.

Pacientes de edad avanzada
Se requiere especial atención ya que se han informado cuadros fatales durante el tratamiento con ***EDARAVONA TAKATA®*** en estos pacientes.

Pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad del tratamiento con ***EDARAVONA TAKATA®*** en estos pacientes.

Otros medicamentos y *EDARAVONA TAKATA®*
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento prescripto o de venta libre, vitaminas o suplementos a base de hierbas.
Si está tomado antibióticos por alguna infección (cefazolina, cefotiam, piperacilina), su médico le realizará controles de su función renal.

Embarazo y lactancia
No se recomienda el uso de ***EDARAVONA TAKATA®*** durante el **embarazo** ya que se desconoce si puede hacerle daño al feto.
No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con ***EDARAVONA TAKATA®***. Se desconoce si ***EDARAVONA TAKATA®*** pasa a la leche materna. Informe a su médico si está en período de lactancia, él evaluará los riesgos y le indicará si debe iniciar el tratamiento con ***EDARAVONA TAKATA®*** o amamantar.
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, infórmeselo a su médico antes de utilizar este medicamento.

3. ¿Cómo administrar *EDARAVONA TAKATA®?*

EDARAVONA TAKATA® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en Accidente Cerebrovascular y en el uso del medicamento.
Su médico le indicará con qué frecuencia le administrarán ***EDARAVONA TAKATA®.***
Su médico lo controlará estrictamente durante el tratamiento con ***EDARAVONA TAKATA®***.

4. ¿Cuáles son los posibles eventos adversos de *EDARAVONA TAKATA®?*

Al igual que todos los medicamentos, ***EDARAVONA TAKATA®*** puede presentar eventos adversos, aunque no todas las personas los presenten.
Los efectos adversos (*frecuencia desconocida)* son:

- Sarpullido, enrojecimiento de la piel, edema, picazón, urticaria (hipersensibilidad)
- Náuseas, vómitos
- Fiebre, tos, falta de aire, sofocos
- Cefalea

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Reducción de eritrocitos, aumento de glóbulos blancos (leucocitosis), disminución de glóbulos blancos (leucopenia), reducción de hematocrito, reducción de hemoglobina, aumento de plaquetas, disminución de plaquetas (trombocitopenia), aumento de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina total, urobilinógeno positivo, aumento de bilirrubina en orina, colesterol sérico alto, colesterol sérico bajo, aumento de triglicéridos, disminución de proteínas en sangre, aumento de la enzima muscular CPK, bajos niveles de CPK, bajos niveles de calcio en sangre, reducción de potasio sérico, aumento de potasio sérico
- Sarpullido, enrojecimiento y/o hinchazón en el lugar de administración
- Insuficiencia renal

Los efectos adversos *graves (frecuencia desconocida)* son:
- Hepatitis fulminante
- Niveles bajos de plaquetas y/o leucocitos
- Trastorno en la coagulación de la sangre (Síndrome de coagulación intravascular diseminada)
- Lesión pulmonar aguda
- Destrucción de tejido muscular (rabdomiólisis)
- Reacción alérgica severa con riesgo de vida (shock anafiláctico)

Han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con ***EDARAVONA TAKATA®*** que pueden desarrollarse al finalizar la administración. Si presenta alguno de los siguientes síntomas, informe a su médico inmediatamente.
- Urticaria
- Dificultad para respirar o tragar
- Sonido silbante durante la respiración (sibilancias)
- Picazón
- Hinchazón de labios, lengua y/o cara
- Mareos
- Desmayos

Alergia a sulfito
EDARAVONA TAKATA® contiene bisulfito de sodio en su composición. Los sulfitos pueden causar un tipo de reacción alérgica que puede ser seria y poner en riesgo la vida. El bisulfito de sodio puede también provocar reacciones alérgicas menos severas, como episodios de asma. La sensibilidad al bisulfito es más frecuente en personas con antecedentes de asma. Si presenta alguno de los siguientes síntomas de hipersensibilidad descriptos previamente o una crisis asmática (en personas con asma) informe a su médico inmediatamente. Su médico lo vigilará estrictamente durante el tratamiento con ***EDARAVONA TAKATA®*** para controlar los signos y síntomas de eventos adversos severos que se puedan desarrollar.

Comunicación de eventos adversos
Si experimenta cualquier tipo de evento adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles eventos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación de *EDARAVONA TAKATA®*
Ante la eventualidad de una sobredosificación su médico podrá comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

6. Conservación de *EDARAVONA TAKATA®*
Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.
No utilice este medicamento, si observa que el envase esté dañado o muestre signos de manipulación.

7. Información adicional de *EDARAVONA TAKATA®*

Composición de *EDARAVONA TAKATA®*

El principio activo es Edaravona. Cada ampolla contiene 30 mg de Edaravona. Los excipientes son: bisulfito de sodio, L-cisteína clorhidrato hidrato, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido fosfórico y agua para inyección.

Presentación de *EDARAVONA TAKATA®/Edaravona 30 mg:* Envase conteniendo 10 ampollas de 20 ml.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvg@tuteur.com.ar o 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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Estamos para ayudarlo en su tratamiento
TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescripta y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.
Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.
Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

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

Elaborado en: Takata Pharmaceutical Co. Ltd., 3207-5, Koguki, Kazo City, Saitama, 347-0111, Japón.
COMERCIALIZADO POR TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CASTAGNA Edgardo Dario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

EDARAVONA TAKATA®
EDARAVONA 30 mg
Solución inyectable

Venta bajo receta
Uso exclusivo hospitalario
Industria Japonesa

COMPOSICIÓN
Cada ampolla de ***EDARAVONA TAKATA®*** contiene: Edaravona 30 mg. Excipientes: bisulfito de sodio, L-cisteína clorhidrato hidrato, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido fosfórico y agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Otras drogas que actúan sobre el SNC.
Código ATC: N07XX14

INDICACIONES
EDARAVONA TAKATA® está indicado para mejorar los síntomas neurológicos y trastornos motores secundarios a un Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI). La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas* y no podrá exceder los 14 días.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Los radicales libres, como el hidroxilo (-OH), desempeñan un papel importante en el desarrollo del trastorno vascular cerebral causado por isquemia. Durante la isquemia o la perfusión isquémica, la hiperactividad del sistema metabólico del ácido araquidónico provoca a un aumento de los radicales libres, los cuales llevan a la injuria cerebral isquémica que se manifiesta como edema, infarto y muerte celular.
Edaravona evita el daño oxidativo a las células cerebrales (células endoteliales vasculares, neuronas) ya que capta los radicales libres e inhibe la oxidación fosfolipídica. De esta manera limitaría el desarrollo y la progresión o exacerbación del trastorno vascular cerebral isquémico como edema cerebral, infarto cerebral, déficits neurológicos y muerte neuronal retardada.
Efecto neuroprotector
El N-acetil aspartato (NAA) es un marcador específico de viabilidad neuronal que disminuye gradualmente desde el inicio del ACVI y es apenas detectado en el tejido lesionado luego de 24 horas. Después de la administración de Edaravona a pacientes con ACVI Agudo, se determinó NAA por ^{1}H-RMN (espectroscopía de resonancia magnética), observándose que el NAA estaba retenido en forma significativa en el centro de la lesión del infarto al día 28 del inicio del evento en comparación con el grupo control.
Efecto inhibidor de la reducción del flujo sanguíneo regional en la penumbra isquémica
Después de la administración de Edaravona a 8 pacientes con ACVI Agudo, se evidenció mediante 135Xe-SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón único) un efecto inhibitorio sobre la reducción del flujo sanguíneo en el área de penumbra isquémica en 5 pacientes que habían mostrado mejoría en los resultados funcionales (escala modificada de Rankin).
Efecto cerebroprotector en un modelo de isquemia cerebral
Efecto inhibidor de edema cerebral y Accidente Cerebrovascular Isquémico; y de alivio de los déficits neurológicos
En un modelo de trastorno vascular cerebral isquémico en ratas, la administración intravenosa de Edaravona a dosis de 3 mg/kg después de la aparición de isquemia o reperfusión isquémica suprimió la progresión del edema cerebral y del ACVI, y remitió los déficits neurológicos.
Efecto inhibidor de la muerte neuronal retardada

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En un modelo de reperfusión isquémica del cerebro anterior en rata, la administración intravenosa de Edaravona a dosis de 3 mg/kg inmediatamente después de la reperfusión isquémica inhibió la muerte neuronal retardada.

Efecto captador de radicales libres

Efecto captador de radicales libres y efecto inhibidor de la peroxidación lipídica (in vitro)

Edaravona demostró captar radicales hidroxilos. En un homogeneizado de cerebro, Edaravona inhibió en forma dosis dependiente la peroxidación del ácido linoleico y lípidica causadas por el radical hidroxilo. Además, inhibió la peroxidación lipídica de la membrana fosfolipídica artificial liposomal mediada por radicales peroxilo solubles en agua y grasa.

Efecto captador de radicales libres en un modelo de isquemia cerebral

En un modelo de isquemia cerebral en ratas, la administración intravenosa de Edaravona a dosis de 3 mg/kg mostró un efecto protector cerebral al inhibir el aumento del radical hidroxilo en la penumbra isquémica y en la región reperfundida de la isquemia.

Efecto inhibidor de la lesión de células endoteliales vasculares causada por radicales libres (in vitro)

Edaravona (1 µM o más) inhibió la lesión de las células endoteliales vasculares cultivadas *in vitro* causada por 15-HPETE (ácido hidroperoxieicosatetraenoico).

Eficacia clínica y seguridad

Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo

En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con ACVI Agudo dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la enfermedad, se evidenció en el grupo de Edaravona mejoría en los síntomas neurológicos y del deterioro de las actividades de la vida diaria. La tasa de mejoría para la calificación de mejoría global final fue 32,8% (IC 95%: 20,3-45,3%), mostrando una diferencia significativa entre el grupo de Edaravona y el grupo de placebo según la prueba de rangos.

En los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad, la tasa de mejoría para la calificación de mejoría global final fue 48,2% (IC 95%: 26,6-69,7%). En la **Tabla 1** figura la tasa de mejoría global final en todos los pacientes y en el grupo tratado dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad.

Tabla 1: Tasa de mejoría global final

	Grupo Edaravona	**Grupo placebo**
Pacientes tratados dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la enfermedad	64,8% (81/125 pacientes)	32,0% (40/125 pacientes)
Pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad	73,8% (31/42 pacientes)	25,6% (10/39 pacientes)

Además, la prueba de suma de rangos mostró una diferencia significativa en el pronóstico funcional (escala de Rankin modificada) evaluado en todos los pacientes al alta hospitalaria dentro de los 3 meses (a los 3 meses si permanecía hospitalizado) donde el grupo de Edaravona superó al de placebo en la tasa de "ningún síntoma" [grupo de Edaravona: 22,3% (27/121 pacientes), grupo de placebo: 10,0% (12/120 pacientes)]. En los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad, "ningún síntoma" representó el 34,1% (14/41 pacientes) en el grupo de Edaravona y 2,9% (1/35 pacientes) en el grupo de placebo.

En ambos grupos, se administraron conjuntamente glicerol concentrado y fructosa como terapia basal.

Todos los datos clínicos generados antes de la aprobación de Edaravona, incluidos los resultados anteriores, demostraron un efecto más marcado en los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad. La tasa de mejoría (mejorada o superior) en la calificación de mejoría global en pacientes a los que se administró 30 mg de Edaravona dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad fue 70,3% (71/101 pacientes), y en los pacientes tratados dentro de las 72 horas* fue 65,9% (178/270 pacientes).

*Los estudios clínicos en la etapa de desarrollo fueron realizados principalmente en pacientes con Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo que fueron hospitalizados dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de la enfermedad. Aunque el análisis estadístico realizado en todos los pacientes mostró eficacia, su análisis estratificado reveló un efecto más pronunciado en los pacientes tratados dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad. En consecuencia, la administración

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

recomendada establece que "el tratamiento debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores a la aparición de la enfermedad y la duración de la administración debe ser dentro de los 14 días".

FARMACOCINÉTICA

Distribución

Los perfiles de concentración plasmáticos de Edaravona inalterada después de múltiples dosis de 0,5 mg/kg administradas en forma intravenosas a 5 hombres adultos sanos y 5 hombres sanos de 65 años o más, por 2 días, dos veces al día, durante 30 minutos se ilustran en las **Figuras 1 y 2**. Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los perfiles de concentración en plasma de Edaravona inalterado después de la dosis inicial figuran en la **Tabla 2.**

Figura 1: Concentración plasmática de Edaravona inalterada en hombres adultos sanos

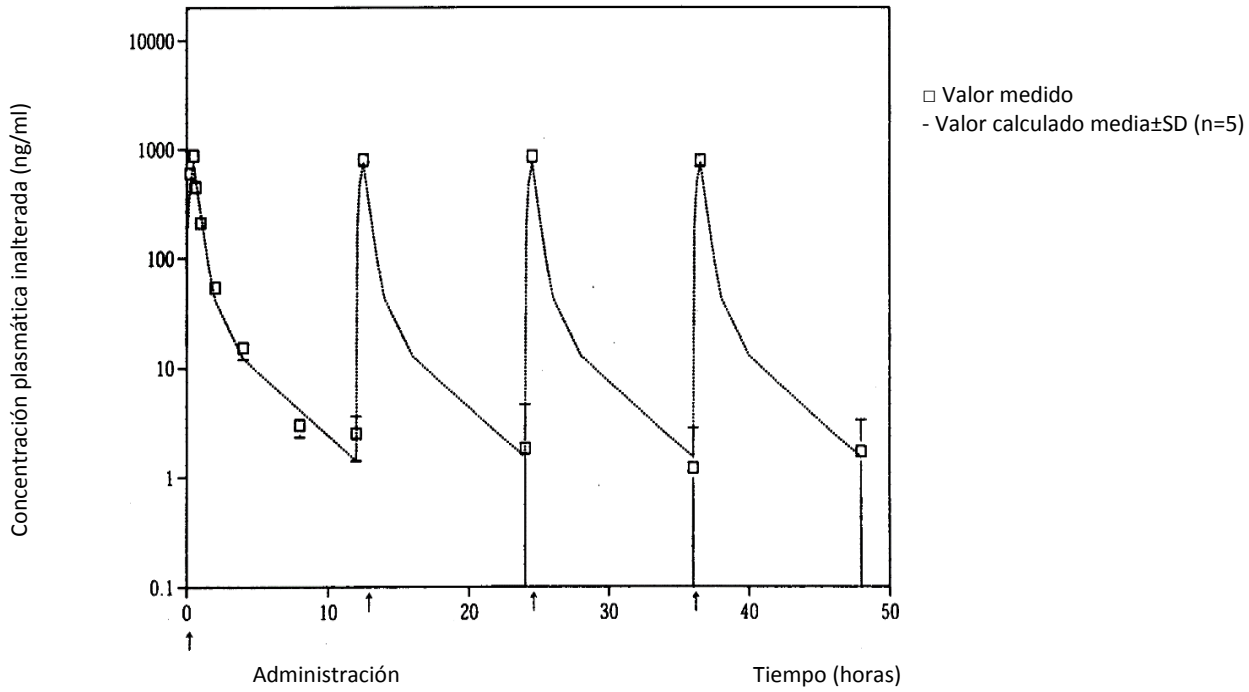
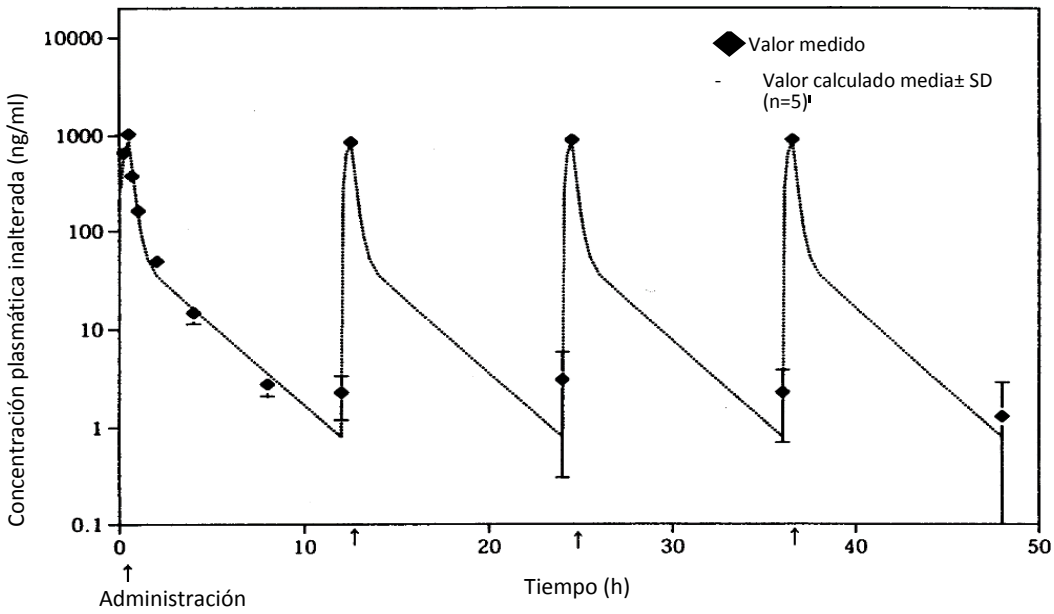


Figura 2: Concentración plasmática de Edaravona inalterada en hombres sanos de edad avanzada



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 2: Concentración plasmática de Edaravona inalterada

Parámetro farmacocinético	Media ± SD	
	Hombres adultos sanos (n=5)	Hombres sanos de ≥ 65 años (n=5)
$C_{máx}$ (ng/ml)	888 ± 171	1041 ± 106
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,27 ± 0,11	0,17 ± 0,03
$t_{1/2\beta}$ (h)	2,27 ± 0,80	1,84 ± 0,17

La concentración plasmática de Edaravona inalterada desapareció de igual manera y sin signos de acumulación tanto en adultos sanos como en hombres de edad avanzada.

Metabolismo

El metabolito principal en plasma en hombres adultos y de edad avanzada sanos fue Edaravona conjugada con sulfato; también se detectó conjugada con glucurónido. En orina, el metabolito principal fue el conjugado con glucurónido aunque también se detectó conjugado con sulfato.

Eliminación

Después de la administración intravenosa repetida de Edaravona a hombres adultos y de edad avanzada sanos, dos veces al día, durante 2 días (0,5 mg/kg/30 min x 2 veces/día), se recuperaron 0,7-0,9% del principio activo inalterado, 3,7-5,7% sulfoconjugado, y 66,4-75,8% conjugado con ácido glucurónico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

EDARAVONA TAKATA® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en Accidente Cerebrovascular y en el uso del medicamento.

La administración recomendada en adultos es de 30 mg de ***EDARAVONA TAKATA®*** por vía intravenosa durante 30 minutos dos veces al día, por la mañana y por la noche.

La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas y no podrá exceder los 14 días.

Modo de administración

Apertura de la ampolla:

- Desinfectar la zona más angosta de la ampolla utilizando un algodón con etanol
- Ubicar de manera que la marca (●) esté hacia arriba
- Mover, utilizando ambas manos, haciendo presión hacia abajo hasta lograr el corte.

Preparación:

- Diluir ***EDARAVONA TAKATA®*** en solución fisiológica.
- Si se utilizan soluciones que contengan azúcares, existe riesgo de que disminuya la concentración de Edaravona.
- No mezclar con soluciones altas en calorías o que contengan aminoácidos. No suministrar por la misma vía dado que existe riesgo de que disminuya la concentración de Edaravona.
- No inyectar en combinación con anticonvulsivantes (diazepam, fenitoína sódica, etc.) ya que puede ocasionar turbidez blanca.
- No suministrar en combinación con canrenoato potásico ya que puede ocasionar turbidez blanca.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

Pacientes con insuficiencia renal, dado que su condición se puede agravar.

ADVERTENCIAS

Existe el riesgo de que el paciente presente insuficiencia renal aguda, disfunción renal, lesión hepática grave y síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), cuadros que podrían agravarse y ser potencialmente fatales. Ha sido informado el desarrollo simultáneo de casos graves de insuficiencia renal, disfunción hepática y trastornos de la sangre, entre otros.

Si el paciente presenta disfunción renal durante el tratamiento con Edaravona, este debe ser suspendido inmediatamente. Asimismo, se debe realizar una interconsulta con un médico especialista para tratar dicha disfunción.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Alteraciones de laboratorio
Durante la fase inicial del tratamiento con Edaravona, se reportaron con frecuencia alteraciones de laboratorio. Se recomienda monitorear los valores de urea o nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), creatinfosfoquinasa (CPK), hemograma con recuento plaquetario y coagulograma antes de iniciar el tratamiento o, en su defecto, inmediatamente posterior al inicio. Se recomienda realizar esos estudios de manera periódica durante el tratamiento y, en caso de resultados alterados, se debe suspender Edaravona de inmediato e iniciar la terapia adecuada. Luego de la administración del medicamento, será necesario la observación periódica del paciente.
Insuficiencia renal y deshidratación
Los pacientes con una relación BUN:creatinina alta y deshidratación antes del inicio de la administración de Edaravona presentaron cuadros potencialmente fatales por lo que se recomienda una estricta vigilancia médica durante todo el tratamiento.
Infecciones y alteraciones agudas de la conciencia
Se notificaron casos de pacientes con infecciones o alteraciones agudas de la conciencia (sin reacción frente a estímulos). Se recomienda una exhaustiva evaluación de la relación riesgo/beneficio antes de administrar este medicamento.
Recurrencia del accidente cerebrovascular
Existen informes sobre la recurrencia del accidente cerebrovascular durante el tratamiento de Edaravona o posterior al mismo.
Uso en pacientes de edad avanzada
Se requiere especial consideración ya que se han informado cuadros fatales en personas mayores.

PRECAUCIONES
Poblaciones especiales
Se requiere vigilancia permanente durante la administración de Edaravona en los siguientes pacientes:
Pacientes con disfunción renal
La insuficiencia renal aguda y la disfunción renal pueden exacerbarse durante el tratamiento con Edaravona. En pacientes que presentaban una relación BUN:creatinina altas antes del inicio del tratamiento con Edaravona, se reportaron casos potencialmente fatales (ver ***ADVERTENCIAS***).
La insuficiencia renal aguda y la disfunción renal pueden agravarse en los pacientes que desarrollan infecciones (debido al deterioro del cuadro general) durante el tratamiento con Edaravona (ver ***ADVERTENCIAS***).
Pacientes con disfunción hepática
Los pacientes con disfunción hepática pueden presentar un agravamiento del cuadro durante el tratamiento con Edaravona (ver ***ADVERTENCIAS***).
Pacientes con trastornos cardíacos
Los pacientes con trastornos cardíacos pueden presentar un agravamiento del cuadro durante el tratamiento con Edaravona.
Pacientes con alteraciones agudas de la conciencia
Se notificaron casos con desenlace fatal en pacientes con alteraciones agudas de la conciencia (sin reacción frente a estímulos) durante el tratamiento con Edaravona (ver ***ADVERTENCIAS***).
Pacientes de edad avanzada
En los pacientes de edad avanzada con deterioro de las funciones fisiológicas que presentan reacciones adversas se recomienda suspender el tratamiento con Edaravona y efectuar las medidas necesarias para tratarlas. Han sido reportados casos potencialmente fatales en pacientes de edad avanzada (ver ***ADVERTENCIAS***).
Pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad de Edaravona en niños ya que hay escasa experiencia en el uso de Edaravona en este grupo etario.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacciones con medicamentos
Se debe evaluar la continuidad del tratamiento con Edaravona si el paciente presenta alguna infección que requiera antibióticos. Si el tratamiento continúa, se deben realizar controles clínicos y de laboratorio en forma periódica durante y una vez finalizado el mismo.

Medicamento	Síntomas clínicos y medidas	Mecanismos y factores de riesgos
Antibióticos Cefazolina Clorhidrato de Cefotiam Piperacilina y similares	Riesgo de deterioro de la función renal. Si se deben administrar en forma concomitante con Edaravona, es necesario el monitoreo periódico de la función renal (ver ***ADVERTENCIAS***).	Edaravona es excretada principalmente por el riñón. Aunque se desconoce el mecanismo, la administración concomitante de Edaravona con cualquier antibiótico eliminado por vía renal puede generar una carga extra para el riñón.

Embarazo y lactancia
Embarazo
Se recomienda no administrar Edaravona en mujeres embarazadas o que sospechen estar embarazas. No se ha establecido la seguridad de Edaravona en pacientes embarazadas.
Lactancia
Se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con Edaravona. En los estudios preclínicos en ratas se comprobó que Edaravona puede pasar a la leche materna.
Datos preclínicos sobre seguridad
Luego de la administración a perros de Edaravona en dosis de 60 mg/kg/día por 24 horas continuas durante 28 días, se reportaron alteraciones en los movimientos de las extremidades y en la locomoción. Los estudios anatomopatológicos mostraron degeneración de la fibra nerviosa de la médula espinal y de los nervios periféricos.
REACCIONES ADVERSAS
Insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar insuficiencia renal aguda o síndrome nefrótico por lo que se recomienda una supervisión constante y monitoreo de la función renal. Si se comprueban alteraciones en la función renal u oliguria, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas necesarias (ver ***ADVERTENCIAS***).
Hepatitis fulminante, trastorno de la función hepática, ictericia (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona se pueden presentar casos de hepatitis grave como hepatitis fulminante, disfunción hepática acompañada de ictericia y elevación de los niveles de AST, ALT, fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transferasa (GGT), LDH y bilirrubina. Se recomiendan la evaluación clínica y control periódicos de la función hepática. Si se detectan alteraciones, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas necesarias para reestablecer las funciones deterioradas (ver ***ADVERTENCIAS***).
Niveles bajos de plaquetas, leucocitos (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar una disminución de los niveles de plaquetas y/o leucocitos por lo que se recomienda realizar hemogramas periódicos. Si se confirman alteraciones, se debe suspender el tratamiento con Edaravona y realizar las medidas que sean necesarias (ver ***ADVERTENCIAS***).
Síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar CID por lo que se recomienda realizar hemogramas periódicos. Si se confirma dicho diagnóstico, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas necesarias para reestablecer las condiciones deterioradas.
Lesión pulmonar aguda (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona pueden presentarse casos de lesión pulmonar aguda acompañados de fiebre, tos, disnea y alteraciones en los estudios por imágenes. Se recomienda vigilancia permanente y en caso de confirmarse el diagnóstico, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar las medidas que correspondan.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Rabdomiólisis (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar rabdomiólisis. Por ello se recomienda observación permanente y, en caso de confirmar la presencia de mioglobina elevada en sangre u orina, niveles elevados de CPK, fatiga o debilidad muscular, se debe suspender el tratamiento con Edaravona e implementar la terapia de sostén necesaria.
Shock, anafilaxia (frecuencia desconocida)
Durante el tratamiento con Edaravona, los pacientes pueden presentar shock o anafilaxia (urticaria, disminución de la tensión arterial, disnea). En esos casos se debe suspender el tratamiento con Edaravona y realizar las medidas adecuadas.

Otros efectos adversos

Clasificación	Efectos Adversos (frecuencia desconocida)
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad* -sarpullido, enrojecimiento, edema, prurito, urticaria, eritema (eritema multiforme, etc.)-
Trastornos en la sangre y el sistema linfático	Reducción de eritrocitos, leucocitosis, leucopenia, reducción de hematocrito, reducción de hemoglobina, aumento de plaquetas, trombocitopenia
Alteraciones en el lugar de administración	Sarpullido, enrojecimiento, hinchazón
Trastornos hepatobiliares	Aumento de AST, ALT, LDH, FAL, γ-GGT, aumento de bilirrubina total, urobilinógeno positivo, aumento de bilirrubina en orina
Trastornos renales y urinarios	Ácido úrico sérico elevado, niveles de BUN elevados, niveles de ácido úrico sérico bajos, proteinuria, hematuria, elevación de creatinina, poliuria
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos
Otros	Fiebre, sofocos, colesterol sérico alto, colesterol sérico bajo, aumento de triglicéridos, disminución de proteínas en sangre, aumento de CPK, bajos niveles de CPK, bajos niveles de calcio en sangre, reducción de potasio sérico, aumento de potasio sérico, cefalea

* Hipersensibilidad, en estos casos, será prudente evaluar la continuidad o no del tratamiento con Edaravona.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

EDARAVONA TAKATA®/Edaravona 30 mg: Envase conteniendo 10 ampollas de 20 ml.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Certificado N°:

Elaborado en: Takata Pharmaceutical Co. Ltd., 3207-5, Koguki, Kazo City, Saitama, 347-0111, Japón.
COMERCIALIZADO POR TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CASTAGNA Edgardo Dario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA *EDARAVONA TAKATA®* - Uso exclusivo hospitalario

EDARAVONA TAKATA®
EDARAVONA 30 mg
Solución inyectable

Venta bajo receta
Uso exclusivo hospitalario
Industria Japonesa

Cada ampolla de ***EDARAVONA TAKATA®*** contiene Edaravona 30 mg. Excipientes: cs.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Takata Pharmaceutical Co. Ltd., 3207-5, Koguki, Kazo City, Saitama, 347-0111, Japón.
COMERCIALIZADO POR TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CASTAGNA Edgardo Dario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE *EDARAVONA TAKATA® - USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO*

EDARAVONA TAKATA®
EDARAVONA 30 mg
Solución inyectable

Venta bajo receta
Uso exclusivo hospitalario
Industria Japonesa

Envase conteniendo 10 ampollas de 20 ml.

Cada ampolla de ***EDARAVONA TAKATA®*** contiene: Edaravona 30 mg. Excipientes: cs.

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°
Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

Elaborado en: Takata Pharmaceutical Co. Ltd., 3207-5, Koguki, Kazo City, Saitama, 347-0111, Japón.
COMERCIALIZADO POR TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

CASTAGNA Edgardo Dario

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

19 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4961

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

CERTIFICADO N° 58985

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2001-000418-18-5

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
EDARAVONA 30 mg - SOLUCION INYECTABLE	656613

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

anmat

firma digital
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Buenos Aires, 18 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4961

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

CERTIFICADO N° 58985

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Representante en el país: No corresponde.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EDARAVONA TAKATA

Nombre Genérico (IFA/s): EDARAVONA

Concentración: 30 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EDARAVONA 30 mg

Excipiente (s)
BISULFITO DE SODIO 20 mg
L-CISTEINA CLORHIDRATO HIDRATO 10 mg
CLORURO DE SODIO 135 mg
HIDROXIDO DE SODIO 15,996 mg
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
ACIDO FOSFORICO (PARA AJUSTE DE pH)
AGUA PARA INYECTABLE CSP 20 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: AMPOLLA CONTENIENDO 20 ML DE SOLUCIÓN INYECTABLE

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 10 AMPOLLAS DE 20 ML CADA UNA

Presentaciones: 10

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07XX

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Acción terapéutica: Otras drogas que actúan sobre el SNC

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: EDARAVONA TAKATA® está indicado para mejorar los síntomas neurológicos y trastornos motores secundarios a un Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI). La administración se debe realizar dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aparición de los síntomas* y no podrá exceder los 14 días.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TAKATA PHARMACEUTICAL CO. LTD	3207-5, KOGUKI, KAZO CITY, SAITAMA, 347-0111		JAPÓN (JAPÓN)

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TAKATA PHARMACEUTICAL CO. LTD	3207-5, KOGUKI, KAZO CITY, SAITAMA, 347-0111		JAPÓN (JAPÓN)

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TAKATA PHARMACEUTICAL CO. LTD	3207-5, KOGUKI, KAZO CITY, SAITAMA, 347-0111		JAPÓN (JAPÓN)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: JAPÓN (JAPÓN)

País de origen: JAPÓN (JAPÓN)

País de procedencia del producto: JAPÓN (JAPÓN)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000418-18-5

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-