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

DISPOSICIÓN Nº 3211

BUENOS AIRES, 20 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005456-11-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento

DISPOSICIÓN Nº 3211

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

de Registro.

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

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

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

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 del Decreto 1271/13.

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

DISPOSICIÓN Nº 3211

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 LAMIVUDINA SGF y nombre/s genérico/s LAMIVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por SANT GALL FRIBURG Q.C.I.S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 3211

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

contemplada en la norma legal vigente.

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-005456-11-2

DISPOSICIÓN Nº: 3211

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3211

Nombre comercial: LAMIVUDINA SGF.

Nombre/s genérico/s: LAMIVUDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. ARENALES 259, RAMOS MEJIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL.

Nombre Comercial: LAMIVUDINA SGF.

Clasificación ATC: J05AF05.

Indicación/es autorizada/s: LAMIVUDINA ESTÁ INDICADA, CON OTRAS SUSTANCIAS ANTIRRETROVIRALES, PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PORTADORES DE VIH.

Concentración/es: 10 mg /ml DE LAMIVUDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Genérico/s: LAMIVUDINA 10 mg / ml.

Excipientes: PROPILENGLICOL 20 mg, ESENCIA DE FRAMBUESA 0.8 mg, SACAROSA 200 mg, EDETATO DISODICO 0.1 mg, METILPARABENO SODICO 1.2 mg, PROPILPARABENO SODICO 0.15 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 0.12 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON DOSIFICADOR GRADUADO Y TAPA DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 200 ml DE SOLUCIÓN ORAL.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 200 ml DE SOLUCIÓN ORAL.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 3211

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3211

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3211

A.N.M.A.T. FOLIO 347 MESA DE ENTRADAS

9- PROYECTO DE ROTULO

LAMIVUDINA SGF
LAMIVUDINA
10mg/mL SOLUCIÓN ORAL

Venta Bajo Receta Archivada		
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de Solución Oral contiene:		
LAMIVUDINA	10,00	mg
Propilenglicol	20,00	mg
Edetato Disódico	0,10	mg
Ácido Cítrico Anhidro	0,12	mg
Metilparabeno Sódico	1,20	mg
Propilparabeno Sódico	0,15	mg
Sacarosa	200,00	mg
Esencia de Frambuesa	0,80	mg
Agua Purificada c.s.p.	1,00	mL

Posología - Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentaciones:
Frascos con 200 mL de solución oral de 10mg/mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco bien cerrado a temperatura ambiente inferior a 25°C. Protéjase de la luz en su envase original.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N°:

Partida N°..... .
Serie .....
Fecha de vencimiento.....

Director Técnico Varas Verónica - Farmacéutico
SANT GALL FRIBURG Q.C.I.S.R.L.
Brasil 3131/33 - C1260ABA) - Buenos Aires – Argentina Te.: 4943-2494

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG Q.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

NUEVO PROYECTO PROSPECTO

3211

A.N.M.A.T. FOLIO 348 MESA DE ENTRADAS

LAMIVUDINA SGF

LAMIVUDINA 10 MG/ML

SOLUCIÓN ORAL

Denominación genérica: Lamivudina- Código ATC: J05AF05- Antiviral de uso sistémico.

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: cada ml de Solución oral contiene:

LAMIVUDINA	10,00 mg
Propilenglicol	20,00 mg
Edetato disódico	0,10 mg
Acido cítrico anhidro	0,12 mg
Metilparabeno sódico	1,20 mg
Propilparabeno sódico	0,15 mg
Sacarosa	200,00 mg
Esencia de frambuesa	0,80 mg
Agua purificada c.s.p.	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA: agente antirretroviral por inhibición selectiva de la replicación de HIV-1 y HIV-2.

INDICACIONES: Lamivudina SGF Solución Oral está indicada , con otras substancias antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes portadores de VIH.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA: la Lamivudina es un análogo nucleósido y es un potente inhibidor selectivo de la replicación *in vitro* de los HIV-1 y HIV-2. También ha mostrado ser activo contra los HIV resistentes a la Zidovudina. . La Lamivudina es transformada en la célula a 5'-trifosfato, la molécula activa, que posee una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de lamivudina es un débil inhibidor del ARN y ADN dependientes de la actividad de la transcriptasa inversa (TR) del HIV; su actividad principal se ejerce gracias a la incorporación del derivado monofostato a la cadena de ADN viral, lo que determina una ruptura de la cadena.Se ha

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG O.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 349 MESA DE ENTRADAS

demostrado que lamivudina actúa en forma sinérgica o aditiva con otros agentes anti.HIV, en particular con la zidovudina, al inhibir la replicación del HIV en cultivos celulares. La lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos y tiene un mínimo efecto sobre las células de los mamíferos y su ADN mitocondrial. La lamivudina posee *in vitro* una citotoxicidad mínima sobre los linfocitos sanguíneos periféricos como así también sobre las líneas celulares de linfocitos y de macrófagos y sobre una multitud de células madre medulares. En virtud de lo anterior, la Lamivudina tiene un elevado índice terapéutico *in vitro*. La resistencia del HIV-1 a la lamivudina es consecuencia de la aparición de la mutación M184V próxima al sitio activo de la transcriptasa inversa viral. Esta mutación aparece tanto *in vitro* como en los pacientes infectados por el VIH-1 y que reciben un tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una importante reducción de la sensibilidad a la lamivudina y una disminución de la capacidad de replicación viral *in vitro*. Estudios *in vitro* han también revelado que ciertos aislados de virus resistentes a la zidovudina se hacen sensibles con simultaneidad a la adquisición de una resistencia a la lamivudina. De todos modos la importancia clínica de estos resultados no ha sido aún establecida.En la clase de los inhibidores glucosídicos de los retrovirus, la mutación M184V de la transcriptasa inversa no induce más que una resistencia cruzada limitada. La zidovudina y la estavudina mantienen su efecto antirretroviral contra los HIV-1 resistentes a lamivudina . El abacavir conserva su actividad contra los HIV-1 resistentes a lamivudina cuando porten únicamente la mutación M184V. Los mutantes M184V de la transcriptasa inversa muestran una disminución de la sensibilidad a didanosina y a la zalcitabina por un factor inferior a cuatro; la relevancia clínica de estos hechos es desconocida. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no son estandarizadas y los resultados pueden variar en función de factores metodológicos. Los estudios clínicos han mostrado que la asociación de lamivudina con zidovudina permite reducir la carga viral por VIH y aumentar el número de células CD4. Los parámetros clínicos muestran que la lamivudina administrada en asociación con zidovudina y otros tratamientos combinados que contienen lamivudina/zidovudina determina una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y de la mortalidad. Una disminución de la sensibilidad *in vitro* a la lamivudina ha sido informado en VIH aislados de pacientes tratados con el fármaco. Por otro lado hay experiencias clínicas que muestran que un tratamiento asociado de lamivudina y zidovudina in vivo retarda la aparición de una resistencia a la zidovudina en pacientes que no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral. Se ignora sin embargo cuál es el tipo de resistencia que desarrollan los aislados de pacientes tratados a largo plazo con zidovudina más lamivudina; es posible la aparición de una resistencia a ambas substancias. La lamivudina ha sido extensamente usada como tratamiento en las terapias antirretrovirales en asociación con otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de otras clases (IP, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa). Los tratamientos que asocian diversos medicamentos antirretrovirales, incluida la lamivudina, se han mostrado eficaces en pacientes previamente no entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica al tratamiento está aún en estudio.

FARMACOCINÉTICA: **Absorción:** la Lamivudina se absorbe bien a nivel del aparato gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta es del orden del 80 al 85 % en los adultos. Luego de

LABORATORIOS SANT GALL FRIBERG O.C.J. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 350 MESA DE ENTRADAS

una toma oral, el tiempo medio (tmax) transcurrido hasta la obtención del pico de concentración sérica (Cmax) es de alrededor de una hora. A dosis terapéuticas (4mg/Kg/día), con una toma cada 12 horas, la Cmax oscila entre 1 y 1,9 µg/ml. La administración de 2 comprimidos de 150 mg es bioequivalente a la de un comprimido de 300 mg en lo que concierne a la ABC, la Cmax y la tmax. No es necesario efectuar un ajuste de dosis si la lamivudina es ingerida con las comidas, dado que la biodisponibilidad (en base a la ABC) no se modifica si bien un retardo de la tmax y una disminución de la Cmax pueden ser observados. La toma, por lo tanto, puede hacerse en ayunas o durante una comida. No es de esperar un impacto sobre la calidad farmacéutica ni, consecuentemente, una modificación del efecto clínico, luego de la administración de comprimidos aplastados y mezclados con una pequeña cantidad de alimento semi-sólido o líquido. Esta conclusión se basa sobre los resultados físico-químicos del principio activo y sobre la disolución *in vitro* de los comprimidos de lamivudina en agua, suponiendo que el paciente ingiriera inmediatamente la totalidad del comprimido aplastado. No se ha constatado, luego de tomas reiteradas, ninguna acumulación de principio activo que pudiera tener consecuencias clínicas. **Distribución:** estudios con lamivudina usada por vía intravenosa revelaron que el volumen medio de distribución es de 1,3l/Kg. La farmacocinética de la lamivudina es lineal dentro de la zona terapéutica; la ligadura a la albúmina es limitada (16-36%). Un número reducido de resultados muestra que la lamivudina difunde en el líquido céfalo-raquídeo donde puede detectarse. El cociente medio de concentración de la lamivudina en el líquido céfalo-raquídeo y en el suero es de alrededor de 0,12 luego de 2 a 4 horas de la administración oral. Se ignora la importancia exacta del pasaje de lamivudina al líquido céfalo-raquídeo y si existe una correlación con un efecto clínico. **Metabolismo:** en la eliminación de la lamivudina, la metabolización juega un rol secundario (5 al 10%). La lamivudina es eliminada principalmente sin cambios, por vía renal. **Eliminación:** la vida media de eliminación terminal es de 5 a 7 horas. El clearance sistémico medio de la lamivudina es de alrededor de 0,32 l/h/Kg; la eliminación renal es efectuada esencialmente por el sistema de transporte de cationes orgánicos (>70%). La metabolización hepática es inferior al 10%. La substancia activa, que es el trifosfato de lamivudina intracelular, posee, en comparación con la vida media plasmática de la lamivudina (5 a 7 horas), una vida media terminal prolongada en la célula (16 a 19 horas). Un estudio realizado en 60 adultos sanos ha revelado que los efectos de 300 mg de lamivudina administrados una vez por día, son farmacológicamente equivalentes en estado de equilibrio a los de 150 mg dos veces por día en lo que concierne al ABC24hs y a la Cmax. **Cinética en situaciones clínicas particulares:** a)*pacientes con trastornos de la función renal:* en la insuficiencia renal la concentración plasmática de lamivudina (ABC) está aumentada en razón de una eliminación enlentecida. La posología debería entonces ser disminuida si el paciente presentara un clearance de creatinina inferior a 50 ml/minuto. B)*pacientes que presentan insuficiencia hepática:* las experiencias adquiridas en pacientes que sufren una insuficiencia hepática moderada o severa muestran que la farmacocinética de la lamivudina no se encuentra modificada de manera significativa por la insuficiencia hepática. c)*Niños:* de manera general la farmacocinética de la lamivudina en el niño es análoga a la del adulto. Sin embargo, en el niño de menos de 12 años la biodisponibilidad absoluta (55 a 65% aprox) se encuentra reducida. Aún más, los valores del clearance sistémico están aumentados en los niños jóvenes; a partir de la edad de 12 años los valores son similares a los observados en adultos. Resultados recientes muestran que,

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG O.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 351 ESTADO DE ENTRADAS

en los niños de 2 a 6 años, la exposición puede estar reducida en alrededor del 30% en comparación con otros rangos de edad. Resultados complementarios relacionados con esta problemática son esperados. Por el momento, los datos disponibles no sugieren que la lamivudina sea menos eficaz en este grupo etario. En lo que concierne a la farmacocinética en niños de menos de 3 meses, sólo hay datos limitados. En el recién nacido de una semana, el clearance de lamivudina luego de una administración oral está reducido en comparación con niños más grandes, probablemente de una función renal no completamente desarrollada y de una resorción diferente. Por razones teóricas, una dosis de 2mg/Kg dos veces por día puede ser entonces preconizada para el recién nacido a fin de llegar a una exposición análoga a la obtenida en el adulto. En el recién nacido de más de una semana de vida, no se dispone de dato alguno. d) *Pacientes añosos:* no existen datos en pacientes de más de 65 años. *Embarazo:* la farmacocinética de la lamivudina en el curso del embarazo es comparable a la observada en la mujer adulta no embarazada. La tasa sérica de la lamivudina establecida en el neonato es análoga a las concentraciones séricas encontradas en la madre y en el cordón umbilical y sugiere un pasaje pasivo de la lamivudina a través de la barrera placentaria.

POSOLOGÍA- MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser instaurado y supervisado por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes portadores de una infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) . La lamivudina puede ser tomada en ayunas, durante y después de las comidas. La LAMIVUDINA SGF solución bebible está destinada al tratamiento de pacientes que no puedan o no quieran ingerir comprimidos. En pacientes que se traten con comprimidos, éstos deben tomarse sin aplastarlos a fin de garantizar la administración de la dosis completa. El envase de la solución bebible contiene una jeringa graduada dosificada. La solución debe ser usada dentro de los 30 días posteriores a la abertura del frasco.

Posología usual:

En asociación con otras substancias antirretrovirales:

*Adultos y adolescentes de más de 30 Kg de peso :*La dosis recomendada de lamivudina es de 300 mg por día a ser administrada en dos tomas de 150 mg cada una ó una sola toma de 300 mg. Así la dosis para la solución bebible será de 15 ml (150 mg) dos veces por día ó 30 ml (300 mg) una vez por día.

Niños: a) niños que pesen de 14 a 21 Kg: 75 mg (7,5 ml) dos veces por día; b) niños que pesen entre 21 y 30 Kg: 75 mg (7,5ml) por la mañana y 150 mg (15 ml) por la tarde; c)niños de al menos 3 meses y pesando al menos 30 Kg: 4 mg/Kg 2 veces por día hasta la obtención de una dosis diaria total máxima de 300 mg teniendo en cuenta que cada ml de solución bebible contiene 10 mg de lamivudina.

Posología en la insuficiencia renal: en razón .de la disminución de la eliminación, las tasas plasmáticas de lamivudina están aumentadas en los pacientes con insuficiencia renal moderada o

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG O.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 352 MESA DE ENTRADAS

severa. En los pacientes que presenten un clearance de creatinina de <50ml/minuto la posología debe ajustarse adecuadamente.

Posología recomendada: adultos y adolescentes que pesen más de 30Kg:

Función renal: Clearance de creatinina ml/min	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
Clearance ≥ 50	150 mg	150 mg 2 veces/día
Clearance 30-49	150 mg	150 mg 1 vez/día

Clearance < 30ml/min: como se requieren dosis inferiores a 150 mg se recomienda tratar con la solución bebible.

Solución bebible

Función renal Clearance de creatinina ml/min	*Primera dosis*	*Dosis de mantenimiento*
Clearance≥ 50	*150 mg*	*150 mg 2veces/día*
Clearance 30-49	*150 mg*	*150mg 1 vez/día*
Clearance 15-29	*150 mg*	*100mg 1 vez/día*
Clearance 5-14	*150 mg*	*50 mg 1 vez/día*
Clearance < 5	*50 mg*	*25 mg 1 vez/día*

Posología recomendada: niños de al menos 3 meses de edad y que pesen al menos 30 Kg

Solución bebible

Función renal Clearance de creatinina ml/min	*Primera dosis*	*Dosis de mantenimiento*
Clearance≥50	*4 mg/Kg*	*4 mg/Kg 2 veces por día*
Clearance 30-49	*4 mg/Kg*	*4 mg/Kg 1 vez por día*
Clearance 15-29	*4 mg/Kg*	*2,6 mg/Kg 1 vez por día*
Clearance 5-14	*4 mg/Kg*	*1,3 mg/Kg 1 vez por día*
Clearance <5	*1,3 mg/Kg*	*0,7 mg/Kg 1 vez por día*

Posología en pacientes con insuficiencia hepática: en ausencia de insuficiencia renal simultánea no es necesario ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática moderada o severa.

Pacientes añosos: a este respecto no hay datos específicos. Dadas ciertas alteraciones debidas a la edad, entre ellas insuficiencia renal o anomalías a nivel de parámetros hematológicos, es de rigor una prudencia extrema en estos pacientes.

Pacientes de menos de 3 meses de edad: los datos disponibles son muy limitados como para permitir recomendar una posología especial.

CONTRAINDICACIONES

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURGO C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 353 MESA DE ENTRADAS

No usar en pacientes con hipersensibilidad a la lamivudina o a alguno de los componentes de la solución. No administrar lamivudina en asociación con dosis elevadas de cotrimoxazol como las usadas para el tratamiento de infecciones por Pneumocystis carinii.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se recomienda el uso de lamivudina como monoterapia. Antes de iniciar el tratamiento con lamivudina y con otros antirretrovirales conviene leer la información sobre estos productos destinada a profesionales médicos. Los siguientes eventuales efectos secundarios podrían ser provocados por los principios activos de estos medicamentos. *Pancreatitis:* casos de pancreatitis han sobrevenido raramente en adultos pero más frecuentemente en niños; se ignora sin embargo si deben imputarse al tratamiento o a la enfermedad por VIH misma. En caso de sospecha de pancreatitis (signos clínicos, síntomas o anomalías de las constantes biológicas) debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con lamivudina. Debe siempre pensarse en la eventualidad de una pancreatitis si el paciente se quejase de dolores abdominales, de náuseas, de vómitos o presentase una elevación de los marcadores bioquímicos. *Acidosis láctica y hepatomegalia:* casos de acidosis láctica generalmente asociados a una hepatomegalia y a una hepatoesteatosis han sido informados en el curso de tratamientos con análogos de nucleósidos, incluida la lamivudina. Los síntomas precoces (hiperlactacidemia sintomática) comprenden trastornos digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolores abdominales), malestar inespecífico, falta de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración acelerada y/o profunda), síntomas neurológicos (incluida debilidad motora). La acidosis, láctica tiene una alta tasa de mortalidad y puede estar asociada a una pancreatitis, una falla hepática, una falla renal o a una parálisis motriz. El tratamiento con los análogos de nucleósidos será interrumpido en caso de hiperlactacidemia sintomática y de acidosis metabólica/acidosis láctica, de hepatomegalia progresiva o en caso de aumento rápido de niveles hemáticos de transaminasas. Se recomienda particular prudencia cuando los análogos de nucleótidos sean administrados a pacientes (en particular a mujeres que presenten exceso de peso) afectados de hepatomegalia, hepatitis o que tengan factores de riesgo conocidos de afección hepática y de hepatoesteatosis (incluyendo ciertos medicamentos y alcohol). Los pacientes portadores de una Hepatitis C concomitante y que son tratados mediante interferón α y la ribavirina pueden presentar un riesgo particular. Los pacientes que presenten un riesgo incrementado deben ser vigilados estrechamente. En general, la acidosis láctica se manifiesta al cabo de algunos meses de tratamiento. Los pacientes en los que se detectan síntomas de tipo pancreatitis, acidosis láctica sintomática o neuropatía en asociación con debilidad muscular deben ser estrechamente vigilados hasta, al menos, un mes después de suspendido el tratamiento con lamivudina para detectar una reaparición eventual de los síntomas. *Debilidad motriz generalizada:* una debilidad motriz generalizada ha sido observada muy raramente en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral consociado, comprendiendo lamivudina.. Numerosos de estos casos , pero no la totalidad, se manifestaron en el contexto de una acidosis láctica. En el terreno clínico, la debilidad motriz puede imitar un síndrome de Guillain-Barré, incluyendo parálisis respiratoria. Los síntomas pueden subsistir más allá de la terminación de la terapia o, incluso, continuar y agravarse. *Infecciones oportunistas:* los pacientes

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG S.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 354 MESA DE ENTRADAS

que tomen lamivudina u otros tratamientos antivirales pueden también desarrollar infecciones oportunistas u otras complicaciones de una infección por VIH. Por esta razón ellos deberán ser vigilados estrechamente desde el punto de vista clínico por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes portadores de una infección por VIH. *Asociación con trimetoprima o con co-trimoxazol:* se ha demostrado que la administración de 160 mg una vez por día de trimetoprima(un componente del co-trimoxazol) aumenta la exposición a la lamivudina (ABC) en un 40%. En la medida que no exista insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de la lamivudina. El efecto de dosis altas de trimetoprima sobre la farmacocinética de la lamivudina no ha sido estudiado. *Insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, en los que la vida media plasmática de la lamivudina está aumentada en razón del descenso del clearance, es necesario un ajuste posológico. *Síndrome de restauración inmunitaria:* en pacientes infectados por VIH y que presenten un déficit inmunitario severo al momento de instauración de un tratamiento con asociación de antirretrovirales, puede manifestarse una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales con manifestaciones clínicas graves o un agravamiento de los síntomas. Estas reacciones han sido observadas clásicamente en el curso de las primeras semanas o meses siguientes a la instauración del tratamiento antirretroviral. Ejemplos pertinentes son las retinitis a citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y las neumopatías a *Pneumocystis jiroveci (P. carinii)*. Todo síntoma inflamatorio debe ser evaluado y un tratamiento debe instaurarse si es necesario. Las enfermedades autoinmunes (por ejemplo, enfermedad de Basedow, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré) han sido igualmente informadas dentro del cuadro de la reconstitución inmunitaria. De todas formas el tiempo trascurrido hasta su aparición es más variable y puede ser de varios meses luego del comienzo del tratamiento. Además las manifestaciones de estas enfermedades pueden ser atípicas. *Pacientes que presenten una infección concomitante por virus Hepatitis B (VHB):* los estudios clínicos y la experiencia adquirida con lamivudina en el mercado han mostrado que luego de suspendido el tratamiento con este medicamento ciertos pacientes con Hepatitis B crónica presentan signos clínicos y resultados de laboratorio que evocan una recaída de la hepatitis pudiendo tener consecuencias más graves para pacientes portadores de una afección hepática descompensada. Luego de la interrupción de la administración de lamivudina a un paciente que presente una infección por VIH y una hepatitis B a la vez, conviene proceder a un control periódico de la función hepática y de la replicación del VHB. *Lipodistrofia:* el tratamiento por asociación de antirretrovirales se ha asociado, en algunos pacientes (casos aislados o múltiples) con una redistribución de la masa grasa corporal incluyendo adiposidad central, acumulación de grasa cérvico-dorsal (cuello de bisonte), una pérdida de tejido adiposo subcutáneo periférico y facial, una hipertrofia mamaria y/o un incremento de los niveles de lípidos plasmáticas y de glicemia. Todos los medicamentos antirretrovirales de tipo IP y INTI se acompañan de uno o más de estos efectos indeseables específicos en conjunción con un síndrome general, habitualmente designado como lipodistrofia. La participación exacta de una determinada substancia (INTI ó IP) en la aparición del síndrome de lipodistrofia no puede ser determinada con precisión. El síndrome de lipodistrofia posee una etiología multisectorial tal como el estado de la enfermedad por VIH, la edad más avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral que, por ejemplo, revisten una importancia significativa y probablemente sinérgica. Las consecuencias a

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURGO S.C.L. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 355 MESA DE ENTRADAS

largo plazo de estos hechos no son actualmente conocidas. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Una atención particular deberá dirigirse a las determinaciones efectuadas en ayunas de lípidos plasmáticos y de glicemia. Los trastornos lipídicos deberán ser clínicamente evaluados de manera apropiada. La utilidad de un tratamiento para bajar los niveles de lípidos circulantes en el marco de una hiperlipidemia causada por el tratamiento antirretroviral no ha sido aún demostrada en relación con su influencia sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad. *Osteonecrosis:* si bien se supone una etiología multifactorial (entre otras uso de corticoides, consumo de alcohol, inmunodepresión severa, índice de masa corporal elevado), se han informado casos de osteonecrosis en particular en pacientes afectados por una infección con VIH en estadio avanzado y/o que hayan sido tratados en forma prolongada mediante una asociación de antirretrovirales. Es conveniente indicar a los pacientes que deben concurrir al médico en caso de trastornos y dolores articulares y/o dificultades motrices. *Otras advertencias:* los pacientes deben estar informados que los antirretrovirales actuales , incluyendo la lamivudina, no permiten reducir el riesgo de una transmisión de VIH a otras personas en caso de relaciones sexuales sin protección o de contacto sanguíneo. Se deben continuar aplicando medidas de precaución adecuadas. Debe informarse a los diabéticos que una dosis única de solución bebible (=15 ml) contiene 3 g de azúcar.

INTERACCIONES

Posibilidad de interacción con aniones, cationes, substancias excretadas por vía hepatobiliar o substancias metabolizadas por diferentes vías: la lamivudina es esencialmente eliminada por una secreción tubular activa usando el sistema de transporte de cationes. La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente debe ser tenida en cuenta, sobre todo si éstos se eliminen esencialmente por secreción tubular activa mediante el sistema de transporte de cationes como, por ejemplo, la trimetoprima. Otros principios activos tales como la ranitidina y la cimetidina son eliminados sólo parcialmente por este mecanismo y por ende no tienen interacción con la lamivudina. En cuanto a los principios activos que son eliminados por fuera del sistema de transporte activo de aniones orgánicos o por filtración glomerular, el riesgo de interacciones clínicamente significativas con la lamivudina es mínimo. La coadministración de la lamivudina con el ganciclovir y con el foscarnet intravenoso no es recomendada. *Zidovudina:* luego de una administración concomitante con lamivudina se ha observado un aumento moderado (28%) de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de zidovudina. EL ABC total, sin embargo, no se modificó significativamente. La zidovudina no ejerce ninguna influencia sobre la farmacocinética de la lamivudina. *Trimetoprima:* la administración de trimetoprima/sulfametoxazol a dosis de 160mg/800mg produce, en razón de la trimetoprima, una elevación de la tasa plasmática de lamivudina (ABC) de 40%; el componente sulfametoxazol no presenta interacción alguna con la lamivudina. En la medida que no exista una insuficiencia renal no se requiere ajuste de dosis. La lamivudina no modifica la farmacocinética de la trimetoprima ni la del sulfametoxazol. Si fuese necesario una administración concomitante de lamivudina con trimetoprima o de trimetoprima/sulfametoxazol se deberá mantener al paciente bajo vigilancia clínica. Se deberá evitar la administración simultánea de lamivudina y de co-trimazol en altas dosis

LABORATORIOS SANT GALL FRIBORG O.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 350 FECHA DE ENTRADA

como se practica en infecciones por Pneumocystis carinii o por toxoplasmosis. *Zalcitabina:* en caso de administración concomitante la lamivudina podría eventualmente inhibir la fosforilación intracelular de la zalcitabina. La asociación de lamivudina con zalcitabina debe desaconsejarse. ***Embarazo y lactancia:*** *a)Embarazo:* los resultados disponibles sobre la inocuidad de lamivudina en la mujer embarazada son limitados. Los estudios reproductivos en animales no han aportado datos a favor de un eventual efecto teratogénico o de una modificación de la fertilidad masculina o femenina. En el conejo se observaron índices de letalidad embrionaria precoces; sin embargo este hecho no se observó en ratas. La lamivudina atraviesa la barrera placentaria. Las tasas séricas de lamivudina establecidas en neonatos se corresponden con las concentraciones séricas observadas en la madre y con las observadas en el cordón umbilical al momento del nacimiento; la lamivudina no debe administrarse en el embarazo salvo en casos de absolutas necesidad. En los recién nacidos y en los niños que hayan sido (*in utero* o en el nacimiento) expuestos a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa) INTI se registraron niveles ligeramente o moderadamente elevados de lactato plasmático, que podrían deberse a una disfunción mitocondrial. La importancia clínica de la hiperlactacidemia transitoria no es conocida. Por otra parte existieron casos raros de retardo de crecimiento, de convulsiones y de otros trastornos neurológicos que, sin embargo no tuvieron una secuencia causa-efecto definida entre la administración de los INTI y la aparición de los trastornos. Todos estos hechos, sin embargo, no tienen ninguna incidencia sobre las recomendaciones actuales en cuanto a la utilización de un tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada en la prevención de la transmisión maternofetal del VIH. *b)Lactancia:* luego de administración oral, la lamivudina ha presentado similares concentraciones tanto en la leche materna como en el suero (1 a 8 µg/ml). Dado que es sabido que la lamivudina y el VIH pasan a la leche materna, las madres tratadas con lamivudina deben renunciar a lactar. Los especialistas en salud recomiendan, por otra parte, a las mujeres infectadas por VIH, renunciar en la medida de lo posible, a la lactancia a fin de evitar una transmisión del virus al niño.
Efecto sobre la aptitud para conducir vehículos y el uso de maquinaria: no existe aún ningún estudio concerniente a la lamivudina y su efecto sobre la aptitud para conducir vehículos o usar máquinas. La farmacología del medicamento no permite excluir un eventual riesgo. El estado clínico de los pacientes y el perfil eventual de efectos secundarios de la lamivudina deberán siempre tenerse en cuenta cuando de trate de juzgar la aptitud para conducir y/o el uso de maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los efectos secundarios severos se han juzgado como no relacionados con el tratamiento por lamivudina. Los efectos indeseables observados bajo lamivudina se consignan a continuación por clase de órgano y por frecuencia: *Muy frecuente (≥1/10), Frecuente (≥1/100 a <1/10), Ocasional (≥1/1000 a <1/100), Raro (≥1/10000 a <1/1000), Muy raro (< 1/10000).*

Afecciones hematológicas y del sistema linfático: **Ocasional:** neutropenia, anemia (en general severas; se han manifestado en caso de asociación con la zidovudina), trombocitopenia. **Muy raro:** aplasia eritrocitaria.

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG O.C.I S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 357 MESA DE ENTRADAS

Afecciones endocrinas, metabólicas y nutricionales: **Frecuente:** hiperlactatemia; **Raro:** acidosis láctica. Casos de acidosis láctica, a veces fatales, asociados habitualmente a una hepatomegalia y a una esteatosis hepática, han sido informados luego de administración de análogos nucleosídicos.
Lipodistrofia: en algunos pacientes el tratamiento por asociación de antirretrovirales ha sido asociada con una redistribución de la masa grasa corporal incluyendo una pérdida del tejido adiposo subcutáneo periférico, un aumento de la masa adiposa intraabdominal, una hipertrofia mamaria y una acumulación de masa grasa a nivel retrocervical (cuello de búfalo), La frecuencia de estos efectos depende de diversos factores como , por ejemplo, es estado de la enfermedad por VIH, edad avanzada, el modo de administración y la duración del tratamiento antirretroviral.
Trastornos psiquiátricos/Afecciones del Sistema Nervioso: **Frecuente:** cefaleas, insomnio. **Muy raro:** neuropatía periférica (parestesias). Casos de neuropatías periféricas se han mencionado, pero no está claro si existe una relación de causa – efecto con el tratamiento. Muy raramente se ha observado una debilidad motriz generalizada que puede imitar un Síndrome de Guillain – Barré. Esta debilidad motriz puede manifestarse con ó sin acidosis láctica, incluyendo una parálisis sos***Vías aéreas:*** **Frecuente:** tos, síntomas nasales.
Afecciones gastrointestinales: **Frecuente:** náuseas, vómitos, dolores o calambres abdominales, diarrea. **Raro:** elevación de amilasemia, pancreatitis (una relación causa-efecto con el tratamiento no ha sido establecida).
Afecciones hepatobiliares: **Ocasional:** elevación transitoria de enzimas hepáticas , hepatomegalia severa con esteatosis. **Raro:** hepatitis.
Afecciones de la piel: **Frecuente:** erupción cutánea , alopecía. Casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson o de angeítis necrotizante han aparecido en el curso de tratamientos medicamentosos para VIH en co-prescripción con lamivudina. De todas formas una relación de causa-efecto entre estos efectos indeseables y la administración de la lamivudina no se ha establecido.
Afecciones músculo-esqueléticas: **Frecuente:** artralgias, tratornos musculares. **Raro:** rabdomiolisis.
Trastornos generales: **Frecuente:** fiebre, malestar general, fatiga. Los tratamiento por asociación de antirretrovirales se han asociado a anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia. En pacientes infectados por VIH que presenten un déficit inmunitario severo al momento de instauración de un tratamiento por asociación de retrovirales, se puede producir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. Se han informado casos de osteonecrosis, en particular en pacientes que presentan factores de riesgo conocidas, un estadío avanzado de la enfermedad ligada al VIH o un tratamiento a largo plazo con una asociación de antirretrovirales; la frecuencia de esto no es conocida. Los efectos indeseables que se observan en caso de asociación de lamivudina con otros antirretrovirales pueden igualmente ser provocados por cualquiera de los principios activos; por esto conviene leer atentamente y antes de instaurar el tratamiento ,la información de estos fármacos destinada a los profesionales médicos .

SOBREDOSIFICACIÓN

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG O.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

A.N.M.A.T. FOLIO 358 MESA DE ENTRADAS

Las consecuencias de una intoxicación aguda en el ser humano son poco documentadas. No se ha informado ningún caso mortal. Tampoco han sido constatados signos o síntomas específicos secundarios a una sobredosificación. En caso de sobredosificación el paciente deberá someterse a control estricto y se indicará un tratamiento sintomático de ser necesario. Siendo la lamivudina una substancia dializable, el tratamiento de la sobredosificación puede incluir una hemodiálisis contínua; sin embargo no se dispone aún de estudios sobre este particular.

Ante la eventualidad de una sobredosificación se deberá suspender la administración y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología :

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE (011)4962-6666 / (011)4962-2247

Hospital Profesor A. Posadas TE (011)4654-6648/(011)4658-7777

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata TE (0221)451-5555

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Consérvese el frasco bien cerrado, a temperatura ambiente inferior a 25°C. Protéjase de la luz. Conservar la presentación en su envase original.

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

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado N°.....

Elaborado en SANT GALL FRIBURG QCI SRL ,Brasil 3131/3133, (1260) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel. (011) 4943-2494

Director Técnico: María Verónica Varas, Farmacéutica.

PRESENTACIONES: envase conteniendo 200 ml de solución oral 10 mg/ml.

LABORATORIOS SANT GALL FRIBURG Q.C.I. S.R.L
MARIA VERONICA VARAS
DIRECTORA TECNICA
SOCIO-GERENTE

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-005456-11-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3211 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por SANT GALL FRIBURG Q.C.I.S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LAMIVUDINA SGF.

Nombre/s genérico/s: LAMIVUDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. ARENALES 259, RAMOS MEJIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL.

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

Nombre Comercial: LAMIVUDINA SGF.

Clasificación ATC: J05AF05.

Indicación/es autorizada/s: LAMIVUDINA ESTÁ INDICADA, CON OTRAS SUSTANCIAS ANTIRRETROVIRALES, PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PORTADORES DE VIH.

Concentración/es: 10 mg /ml DE LAMIVUDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 10 mg / ml.

Excipientes: PROPILENGLICOL 20 mg, ESENCIA DE FRAMBUESA 0.8 mg, SACAROSA 200 mg, EDETATO DISODICO 0.1 mg, METILPARABENO SODICO 1.2 mg, PROPILPARABENO SODICO 0.15 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 0.12 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD CON DOSIFICADOR GRADUADO Y TAPA DE PEAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 200 ml DE SOLUCIÓN ORAL.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 200 ml DE SOLUCIÓN ORAL.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a SANT GALL FRIBURG Q.C.I.S.R.L. el Certificado Nº 57437, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 20 MAY 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3211

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.