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

DISPOSICIÓN N° 6999

BUENOS AIRES, 11 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011087-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada GRUDIPAL / RILUZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, aprobada por Certificado Nº 52.690.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 79 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GRUDIPAL / RILUZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, aprobada por Certificado Nº 52.690 y Disposición Nº 7408/05, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 12 a 18, 20 a 26, 28 a 34 (prospectos), 19, 27 y 35 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7408/05 los prospectos autorizados por las fojas 20 a 26 y los rótulos autorizados por la foja 27, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 52.690 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011087-11-4

DISPOSICIÓN Nº 6999

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

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 6999 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.690 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GRUDIPAL / RILUZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7408/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005661-05-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos	Disposición N° 7408/05.-	Prospectos de fs. 12 a 18, 20 a 26 y 28 a 34, corresponde desglosar de fs. 20 a 26.- Rótulos de fs. 19, 27 y 35, corresponde desglosar a fs. 27.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.690 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 11 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-011087-11-4

DISPOSICIÓN Nº 6999

nc

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

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 20

PROYECTO DE PROSPECTO

GRUDIPAL
RILUZOL
Comprimidos recubiertos 50 mg

Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Riluzol 50 mg. Excipientes: Estearato de magnesio 2 mg; Celulosa microcristalina 29,514 mg; Almidón 9 mg; Croscarmelosa sódica 7,486 mg; Dióxido de silicio coloidal 1 mg; Fosfato de calcio dibásico anhidro 101 mg; Opadry II HP F28751 6 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Fármaco con acción sobre el sistema nervioso.
Código ATC: N07XX02

INDICACIONES
Riluzol está indicado para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
Los ensayos clínicos han demostrado que riluzol aumenta la supervivencia en pacientes con ELA. La supervivencia se define como pacientes vivos, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueotomía.
No hay evidencias de que riluzol ejer za un efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. En las últimas etapas de ELA no se ha demostrado que riluzol sea efectivo.
La seguridad y eficacia de riluzol se ha estudiado únicamente en ELA. Por lo tanto, riluzol no debe utilizarse en pacientes con otras enfermedades de las neuronas motoras.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Aunque la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) no está completamente dilucidada, se ha sugerido que el glutamato (el neurotransmisor excitador fundamental del sistema nervioso central) juega un papel en la muerte celular de la enfermedad.
Se ha propuesto que riluzol actúa por inhibición de procesos relacionados con el glutamato, pero el mecanismo no está claro.

FARMACOCINÉTICA
La farmacocinética de riluzol se ha evaluado en voluntarios varones sanos después de una administración oral única de 25 a 300 mg y tras una administración oral de dosis múltiples de 25 a 100 mg dos veces al día. Los niveles plasmáticos aumentan

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 21

de forma lineal con la dosis. El perfil farmacocinético es dosis-independiente. Con la administración de dosis múltiples (10 días de tratamiento a 50 mg dos veces al día de riluzol), el riluzol inalterado se acumula en plasma duplicándose y alcanzándose el estado estacionario en menos de 5 días.

Absorción: Riluzol se absorbe rápidamente tras la administración oral con concentraciones plasmáticas máximas que aparecen entre los 60 y 90 minutos (C_{max}= 173 ± 72 (SD) ng/ml). Se absorbe alrededor del 90% de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de riluzol es del 60% ± 18%.

La velocidad y cantidad de la absorción se reduce cuando riluzol se administra con comidas muy grasas (descenso de C_{max} del 44%, descenso de ABC del 17%).

Distribución: Riluzol se distribuye ampliamente por el organismo y se ha demostrado que atraviesa la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución de riluzol es de 245 ± 69 l (3,4 l/kg). La unión de riluzol a proteínas plasmáticas es de un 97%, aproximadamente. Riluzol se une principalmente a la albúmina sérica y a las lipoproteínas.

Metabolismo: El riluzol inalterado es el componente principal en el plasma y se metaboliza ampliamente por el citocromo P450 y subsiguiente glucuronidación. Estudios *in vitro* con preparaciones de hígado humano demuestran que el citocromo P450 1A2 es la principal isoenzima implicada en el metabolismo de riluzol. En la orina se han identificado riluzol inalterado y los siguientes metabolitos: tres derivados fenólicos y un derivado ureido.

La principal vía metabólica de riluzol es oxidación inicial por el citocromo P450 1A2 dando lugar a N-hidroxi-riluzol (RPR112512), principal metabolito activo de riluzol. Este metabolito es rápidamente glucuronoconjugado a O- y N- glucurónidos.

Eliminación: La semivida de eliminación varía entre 9 y 15 horas. riluzol se elimina principalmente por la orina. La excreción urinaria global supone alrededor del 90% de la dosis. Los glucurónidos suponen más del 85% de los metabolitos de la orina. Sólo el 2% de una dosis de riluzol se recupera inalterada en orina.

Poblaciones especiales:

Pacientes con Alteración de la Función Renal: No hay diferencia significativa en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal crónica moderada o severa (clearance renal entre 10 y 50 ml/min) y voluntarios sanos tras una sola dosis de 50 mg de riluzol.

Ancianos: Los parámetros farmacocinéticos de riluzol tras la administración de dosis múltiples (4,5 días de tratamiento con 50 mg de riluzol dos veces al día) no se ven alterados en los ancianos (> 70 años).

Pacientes con Alteración de la Función Hepática: El área bajo la curva de riluzol tras una sola dosis de 50 mg aumenta en unas 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve y en unas 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada.

Raza: Se ha realizado un ensayo clínico para evaluar la farmacocinética de riluzol y su metabolito N-hidroxiriluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante 8 días en 16 varones adultos sanos japoneses y 16 varones adultos sanos caucásicos. Este ensayo clínico mostró que el grupo de pacientes japoneses presentaba una exposición menor a riluzol (C_{max} 0,85 [90% IC 0,68 – 1,08] y ABC_{inf}

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

INMAT FOLIO 22 MESA DE ENTRADAS

0,88 [90% IC 0,69 – 1,13] y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con riluzol debe ser iniciado por un médico especialista con experiencia en el campo de enfermedades de la neurona motora.

La dosis diaria recomendada para adultos o ancianos es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No debe esperarse que dosis diarias más altas produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

Poblaciones especiales

Niños: No se recomienda el uso de riluzol en niños debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del riluzol en ninguna enfermedad neurodegenerativa aparecida en niños o adolescentes.

Pacientes con alteración de la función renal: No se recomienda el uso de riluzol en pacientes con alteración de la función renal ya que no se han realizado estudios a dosis repetidas en esta población (ver ***ADVERTENCIAS***).

Ancianos: En base a los datos farmacocinéticos, no existen recomendaciones especiales para el uso de riluzol en esta población.

Pacientes con alteración de la función hepática: La exposición a riluzol está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática. (Ver ***FARMACOCINETICA, CONTRAINDICACIONES*** y ***ADVERTENCIAS***).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Alteración hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal.

Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

ADVERTENCIAS

Alteración hepática

Riluzol debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de función hepática anormal o pacientes con ligeras elevaciones de las transaminasas séricas (ALT/SGPT; AST/SGOT hasta 3 veces el límite superior del rango normal [LSN]), bilirrubina, y/o gamma-glutamil transferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente la bilirrubina elevada) debe excluir el uso de riluzol. (Ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

Debido al riesgo de hepatitis, se deberán determinar las transaminasas séricas, incluyendo ALT, antes y durante el tratamiento con riluzol. Los valores de ALT se deben determinar cada mes, durante los 3 primeros meses del tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año, y posteriormente de forma periódica. En pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT, las determinaciones se realizarán con mayor frecuencia.

Si los niveles de ALT aumentan hasta 5 veces el límite superior del rango normal, el tratamiento con riluzol debe ser interrumpido. No se tienen datos del efecto de una reducción de dosis o de un reinicio del tratamiento en pacientes que han

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 23

desarrollado un aumento de los valores de ALT de hasta 5 veces el límite superior del rango normal. Por ello, en esta situación no se recomienda una nueva administración de riluzol.

Neutropenia

Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico cualquier enfermedad febril. En ese caso el médico controlará el recuento de leucocitos sanguíneos a fin de interrumpir el tratamiento en caso de neutropenia. (Ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos fueron graves (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Si se desarrollan síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, se debe realizar una radiografía de tórax, y en caso de que los resultados indiquen enfermedad pulmonar intersticial (por ejemplo opacidades bilaterales difusas pulmonares), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con riluzol. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas desaparecen tras la interrupción del medicamento y el tratamiento sintomático.

PRECAUCIONES

Pruebas de laboratorio

Se recomienda determinar los niveles de transaminasas antes y durante la terapia con riluzol. Los valores de ALT se deben determinar cada mes, durante los 3 primeros meses del tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año, y posteriormente de forma periódica. En pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT, las determinaciones se realizarán con mayor frecuencia.

Interacciones

No se ha realizado estudios clínicos para evaluar las interacciones de riluzol con otros medicamentos.

Estudios *in vitro* utilizando preparaciones microsomales de hígado humano sugieren que la CYP 1A2 es la principal isozima implicada en el metabolismo oxidativo inicial de riluzol. Los inhibidores del CYP 1A2 (por ejemplo, cafeína, diclofenac, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían disminuir la velocidad de eliminación de riluzol, mientras que los inductores del CYP 1A2 (por ejemplo, el hábito de fumar cigarrillos, alimentos preparados a la parrilla con carbón vegetal, rifampicina y omeprazol) pueden aumentar la eliminación del riluzol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Riluzol no ha mostrado potencial carcinogenético en ratas ni en ratones.

Los tests estándar de genotoxicidad realizados con riluzol fueron negativos. Los tests del principal metabolito de riluzol dieron resultados positivos en dos ensayos *in vitro*. Comprobaciones intensivas en otros siete ensayos estándar *in vivo* e *in vitro*, no mostraron ningún potencial genotóxico del metabolito. En base a estos datos, y teniendo en consideración los estudios negativos de carcinogénesis de riluzol en ratón y rata, el efecto genotóxico del metabolito no se considera de relevancia en humanos.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 24

En estudios de toxicidad subaguda y crónica en rata y mono se reflejaron reducciones en los parámetros de la serie sanguínea roja y/o alteraciones en los parámetros hepáticos. En perros se observó anemia hemolítica.
En un único estudio de toxicidad se notó una mayor incidencia de ausencia del cuerpo lúteo en el ovario de ratas tratadas frente a ratas control. Este hecho aislado no se repitió en ninguna otra especie o estudio.
Todos estos hallazgos se encontraron a dosis de 2 a 10 veces superiores a la dosis en humanos de 100 mg/día.
Los estudios de fertilidad en ratas revelaron un discreto deterioro de los resultados de la reproducción y de la fertilidad a dosis de 15 mg/kg/día (que es mayor que la dosis terapéutica) probablemente debido a sedación y letargo.
En ratas embarazadas, se ha detectado la transferencia de riluzol-^{14}C al feto a través de la placenta. En ratas, riluzol descendió la tasa de embarazos y el número de implantaciones a unos niveles de exposición de al menos el doble de la exposición sistémica de los humanos sometidos a tratamiento. No se observaron malformaciones en los estudios reproductivos en animales.
En ratas en periodo de lactancia, se detectó la presencia de riluzol-^{14}C en la leche.

Embarazo y lactancia

Riluzol está contraindicado en el embarazo. No hay estudios clínicos con riluzol en mujeres embarazadas. riluzol está contraindicado en mujeres que estén en período de lactancia (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Se desconoce si riluzol se excreta en la leche humana.

Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de riluzol no fue establecida en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

En base a los datos farmacocinéticos, no existen recomendaciones especiales para el uso de riluzol en esta población.

Uso en insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios a dosis repetidas en pacientes con alteración de la función renal.

Efecto sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

Debe advertirse a los pacientes sobre la posible aparición de mareos o vértigos, y si estos síntomas apareciesen se les debe aconsejar que no conduzcan ni manejen máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos fase III llevados a cabo en pacientes con ELA tratados con riluzol, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron: astenia, náuseas y pruebas de función hepática anormales.
Las reacciones adversas clasificadas por frecuencias se relacionan a continuación.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: anemia.
Frecuencia no conocida: neutropenia grave (ver ***ADVERTENCIAS***)

Trastornos del sistema inmunológico

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 25

Raras: reacción anafilactoide, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales: dolor de cabeza, mareos, parestesia oral y somnolencia.

Trastornos cardíacos

Ocasionales: taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (ver ***ADVERTENCIAS***)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas.

Ocasionales: diarrea, dolor abdominal, vómitos.

Raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: pruebas de la función hepática anormales*. Los aumentos de ALT aparecieron habitualmente en el curso de los tres meses después del comienzo del tratamiento con riluzol; fueron habitualmente transitorios y los niveles volvieron a situarse por debajo de 2 veces el LSN tras 2 a 6 meses de tratamiento continuado. Estos aumentos podrían estar asociados con ictericia. En pacientes de ensayos clínicos (n = 20) con aumentos de ALT por encima de 5 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y, en la mayoría de los casos, los niveles volvieron a menos de 2 veces el LSN en un periodo de tiempo de 2 a 4 meses (ver ***ADVERTENCIAS***)

No conocidos: hepatitis.

*Los datos de estudios indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles de presentar anomalías en las pruebas de la función hepática – 3,2% de los pacientes asiáticos respecto a 1,8% de los pacientes caucásicos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: astenia.

Ocasionales: dolor.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han observado en casos aislados síntomas neurológicos y psiquiátricos, encefalopatía tóxica aguda con estupor, coma y metahemoglobinemia.

En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con alguno de los centros de toxicología:

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

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

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar protegido de la luz a temperatura ambiente, entre 15° y 25°C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagn
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 26

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 52690
LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: Laboratorios Vicrofer S.R.L., Santa **Rosa 3676, San** Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 27

PROYECTO DE RÓTULO

GRUDIPAL
RILUZOL
Comprimidos recubiertos 50 mg

Industria Argentina
Venta bajo receta

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene: Riluzol 50 mg. Excipientes: Estearato de magnesio 2 mg; Celulosa microcristalina 29,514 mg; Almidón 9 mg; Croscarmelosa sódica 7,486 mg; Dióxido de silicio coloidal 1 mg; Fosfato de calcio dibásico anhidro 101 mg; Dpadry II HP F28751 6 mg.

Conservar protegido de la luz a temperatura ambiente, entre 15° y 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 52690
Lote Nº: Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Josefina Loredana Gaeta, Farmacéutica.
ELABORADO POR: Laboratorios Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

***Nota**: El mismo texto se utilizará para los rótulos de los envases conteniendo 60 y 90 comprimidos recubiertos.*

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Carlos Edgardo [illegible]
Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.