



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11830-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 23 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-47-3437-15-1

VISTO el Expediente n° 1-47-3437-15-1 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada NEUMOCORT PLUS / BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO, Certificado n° 57.320.

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

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. para la especialidad medicinal que se denominará NEUMOCORT PLUS / BUDESONIDA 200 mcg (la dosis efectiva liberada corresponde a 160 mcg de Budesonida) + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO 6,268 mcg (la dosis efectiva liberada corresponde a 4,5 mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado), la nueva forma farmacéutica de CAPSULA CON POLVO PARA INHALAR, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con el N° IF-2017-23170669-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones el que deberá correr agregado al Certificado N° 57.320 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º. - Acéptanse los rótulos primarios según N° IF-2017-21829346-APN-DERM#ANMAT; rótulos secundarios según N° IF-2017-21829076-APN-DERM#ANMAT; prospectos según N° IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente según N° IF-2017-21830986-APN-DERM#ANMAT.

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

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

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

Expediente n° 1-47-3437-15-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.23 09:48:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.23 09:48:45 -03'00'

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L., para la especialidad medicinal con Certificado de Autorización N° 57.320, la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: NEUMOCORT PLUS
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO
- FORMA FARMACÉUTICA: CAPSULA CON POLVO PARA INHALAR
- CONCENTRACIÓN: BUDESONIDA 200 mcg (la dosis efectiva liberada corresponde a 160 mcg de Budesonida) + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATO 6,268 mcg (la dosis efectiva liberada corresponde a 4,5 mcg de Fumarato de Formoterol dihidratado)
- EXCIPIENTES: LACTOSA MONOHIDRATO MOLIDA 9,897 mg, LACTOSA MONOHIDRATO TAMIZADA 9,897 mg
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER AL/PVC, EN ENVASE QUE CONTIENE 30, 60 Y 120 CAPSULAS + APLICADOR
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA AMBIENTE, PREFERENTEMENTE MENOR A 30°C, PROTEGER DE LA HUMEDAD.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

IF-2017-23170669-APN-DFYGR#ANMAT

- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIO AUSTRAL S.A. - Olascoaga 951, localidad y provincia de Neuquén (Elaboración completa) y LABORATORIO CASSARA SRL - La Rosa S/N entre Av. Gral. Paz y Saladillo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Acondicionador secundario).

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

Expediente nº 1-47-3437-15-1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23170669-APN-DFYGR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Octubre de 2017

Referencia: ANEXO 3437-15-1 (NFF)

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.05 11:00:22 -03'00'

Matias Ezequiel Gomez
Director
Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.05 11:00:22 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**NEUMOCORT PLUS
BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO**

CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 30 cápsulas + aplicador.

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Budesonida	200 mcg
Fumarato de formoterol dihidrato (equivalentes a 6 mcg de formoterol fumarato)	6,268 mcg

Excipientes: lactosa monohidrato molida, lactosa monohidrato tamizada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

LOTE N° / FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, preferentemente inferior a 30°C. Proteger de la humedad.


Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.320

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB - Ciudad de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Se deja constancia que este proyecto de rótulo será aplicable a los envases conteniendo 60 y 120 cápsulas + aplicador.


LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M. P. 6142 CI N° 5.920.362


LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
JOSÉ ALBERTO CASSARÁ
FARMACÉUTICA
IF-2017-21829076-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21829076-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Septiembre de 2017

Referencia: 3437-15-1 ROTULO SECUNDARIO NEUMOCORT PLUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.28 11:28:58 -03'00'

Rosario Vicente

Jefe I

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.28 11:28:58 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

**NEUMOCORT PLUS
BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO**

CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido: 30 cápsulas + aplicador.

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Budesonida	200 mcg
Fumarato de formoterol dihidrato (equivalentes a 6 mcg de formoterol fumarato)	6,268 mcg

Excipientes: lactosa monohidrato molida, lactosa monohidrato tamizada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

LOTE N° / FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente, preferentemente inferior a 30°C. Proteger de la humedad.


Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.320

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB - Ciudad de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Se deja constancia que este proyecto de rótulo será aplicable a los envases conteniendo 60 y 120 cápsulas + aplicador.


 PABLO CASSARÁ S.R.L.
 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M. P. 6142 CI N° 3.920.362

IF-2017-21829076-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21829076-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Septiembre de 2017

Referencia: 3437-15-1 ROTULO SECUNDARIO NEUMOCORT PLUS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.26 11:28:58 -03'00'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.26 11:28:58 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO**NEUMOCORT PLUS
BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO**

CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:Cada cápsula contiene:

Budesonida	200 mcg
Fumarato de formoterol dihidrato(*)	6,268 mcg
Lactosa monohidrato molida	9,897 mg
Lactosa monohidrato tamizada	9,897 mg

(*) Equivalentes a 6 mcg de Formoterol Fumarato

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiasmático. Adrenérgico, para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Código ATC: R03AK07

INDICACIONESNEUMOCORT PLUS / BUDESONIDA- FORMOTEROL FUMARATO Cápsulas con polvo para inhalar, está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista β_2 de acción larga:

- Pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas β_2 de acción corta inhalados "a demanda" o
- Pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas β_2 de acción larga.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)El tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa [VEF₁ (volumen espiratorio forzado) inferior al 50 % de los valores normales], y un historial de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de larga acción.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 ABELDA A. DE BLANCO
 FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M. P. 6142 CI Nº 3.920.362

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 JORGE ABELDA A. DE BLANCO
 FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:****Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos:**

Este medicamento contiene formoterol y budesonida; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de budesonida y formoterol permiten que la combinación se utilice tanto en la terapia de mantenimiento como de alivio, o en el tratamiento del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones. La budesonida inhalada presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo β_2 adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de la inhalación de una dosis única.

Asma:**Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento.**

Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesonida, mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de esta droga sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación libre de budesonida y formoterol y mayor que la de la budesonida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo. En un estudio pediátrico de 12 semanas de duración realizado con 85 niños de 6-11 años, en el que se administró una dosis de mantenimiento de budesonida / formoterol fumarato (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2 de acción corta a demanda, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños con una buena tolerancia al tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesonida.

EPOC

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). En el momento de inclusión de los ensayos, la mediana del VEF₁ era del 36% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con budesonida / formoterol fumarato en comparación con el tratamiento con formoterol sólo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo / formoterol). El número medio de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonida / formoterol fumarato (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente).

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 GESTIÓN DE CALIDAD 2017-21830598-APN-DERM#ANMAT
 FARMACÉUTICA S.A. DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 6142 CI Nº 3.920.362

En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como VEF₁ el tratamiento con budesonida / formoterol fumarato no fue superior al tratamiento con formoterol solo.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

Budesonida /formoterol fumarato y los correspondientes productos por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesonida y formoterol, respectivamente. A pesar de esto, se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de budesonida / formoterol fumarato en comparación con los productos por separado, aunque se considera que la diferencia no afecta la seguridad clínica del producto. No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre la budesonida y el formoterol. Los parámetros farmacocinéticos de la budesonida y el formoterol por separado y el de budesonida / formoterol fumarato, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el ABC (área bajo la curva) de la budesonida es ligeramente mayor, su tasa de absorción es más rápida y su C_{máx} más alta que la de los componentes por separado. En el caso del formoterol, la C_{máx} se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. El formoterol inhalado se absorbe rápidamente y la C_{máx} se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador entre el 28% y 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas de la budesonida es del 90%, y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg.

Metabolismo

El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). La budesonida experimenta un amplio grado (aproximadamente el 90%) de biotransformación de primer paso por el hígado, obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos participantes, 6- β-hidroxi-budesonida y 16-α-hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% del presentado por budesonida. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y la budesonida.

Eliminación

La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación del formoterol, del 8% al 13 % de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de clearance sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una vida media de eliminación de 17 horas promedio. La budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesonida no modificada en la orina. La budesonida

CAS 1110-30-3 IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT
 GICEP
 DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
 SUBDIRECCIÓN DE INSPECCIÓN TÉCNICA
 C142 CI N° 3 B20.362

posee un alto grado de clearance sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una vida media de eliminación tras la administración intravenosa de 4 horas.

Características en grupos especiales de pacientes.

Se desconoce la farmacocinética de la budesonida o formoterol en niños y en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la budesonida y el formoterol se metabolizan fundamentalmente en el hígado, sus niveles plasmáticos pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Polvo para inhalación.

Asma:

NEUMOCORT PLUS / BUDESONIDA- FORMOTEROL FUMARATO Cápsulas con polvo para inhalar no está recomendado en el tratamiento inicial del asma.

La dosis de los componentes de NEUMOCORT PLUS / BUDESONIDA- FORMOTEROL FUMARATO debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2 y/o corticoides en inhaladores individuales.

La dosis debería ajustarse a la dosis mínima necesaria para tener un control efectivo de los síntomas. El médico deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA- FORMOTEROL FUMARATO administrada sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar una monoterapia de corticoesteroides inhalados.

Existen dos formas de tratamiento con NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO :

A. NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO como tratamiento de mantenimiento: se utiliza NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para rescate.

B. NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas: se utiliza NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA- FORMOTEROL FUMARATO como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas.

A. NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO como tratamiento de mantenimiento: Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso a demanda para rescate.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de 18 años): 1 a 2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones, dos veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años): 1 a 2 inhalaciones, dos veces al día.

En la práctica habitual , cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de

LAB. PABLO CASSARA S.RIP-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT
 GISELA A. L. ANZ
 DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 5142 CI Nº 3.920.362

acción larga para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz, administrando una sola inhalación de NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA – FORMOTEROL FUMARATO.

El incremento de uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justifica una reevaluación del tratamiento del asma.

Niños:

Existe una concentración menor de budesonide – formoterol disponible para niños de 6 a 11 años.

B. NEUMOCORT PLUS / BUDESONIDA – FORMOTEROL FUMARATO como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:

Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA–FORMOTEROL FUMARATO y además NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA – FORMOTEROL FUMARATO a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA – FORMOTEROL FUMARATO para uso a demanda.

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA – FORMOTEROL FUMARATO debería considerarse especialmente en los pacientes:

- que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar frecuentemente su medicación a demanda
- que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica.

En pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de NEUMOCORT PLUS/ BUDESONIDA – FORMOTEROL FUMARATO , se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con las dosis.

Dosis recomendadas:

Adultos (a partir de los 18 años): La dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones 2 veces al día. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados algunos minutos, se realizará otra inhalación adicional.

No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez.

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado.

A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación reconsiderando el tratamiento de mantenimiento.

Niños y adolescentes menores de 18 años: El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas no está recomendando en niños y adolescentes.

EPOC

Dosis recomendadas:

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 GISELDA A. DE BLANCO
 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M. P. 6142 CI. Nº 3.920.362

IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT

Información general.**Poblaciones especiales**

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos. No se dispone de datos para el uso de budesonida - formoterol en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la budesonida y el formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, puede esperarse que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave.

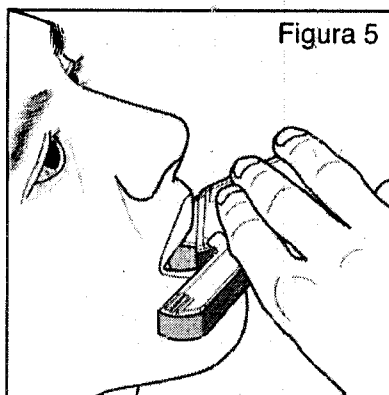
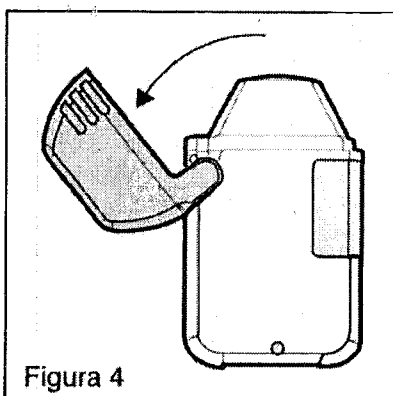
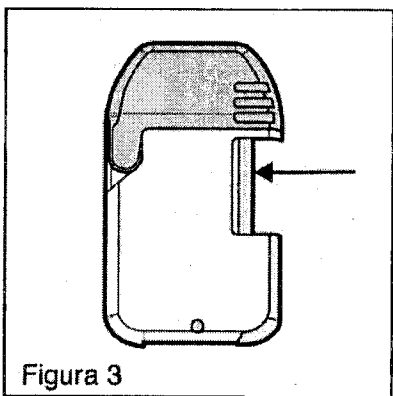
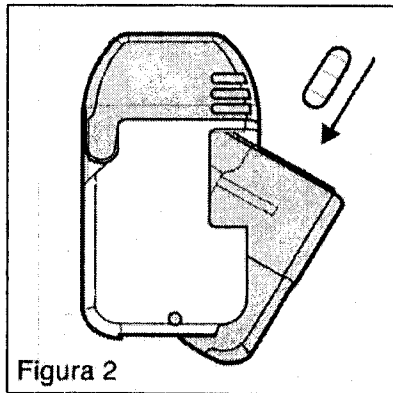
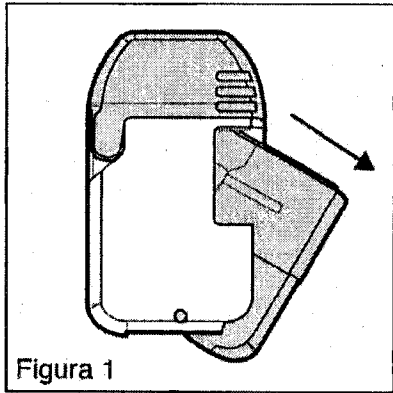
Para el caso de pacientes que ya están recibiendo terapia corticoide oral: ver "Advertencias y precauciones".

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

- A. Desplace lateralmente hacia afuera la pieza donde se encuentra el reservorio para la cápsula. (Figura 1)
- B. Coloque la cápsula dentro del reservorio y desplace la pieza hacia adentro volviendo a su posición original. (Figura 2)
- C. Presione el pulsador de costado. (Figura 3)
- D. Abra la tapa superior. (Figura 4)
- E. Exhale completamente
- F. Introduzca la boquilla en la boca rodeándola con los labios y apretando los mismos, incline la cabeza ligeramente hacia atrás en inspire en forma energética y profunda. (Figura 5)
- G. Retener la respiración lo máximo posible sin sentir molestia, retirar el aplicador y exhalar el aire.

AMDO CA, S.A.B.A. S.R.L.
CISE 02
TGA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M. P. 6142 C. N° 31920.362

IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a budesonida, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

Taquiarritmia cardíaca, bloqueo atrioventricular de tercer grado.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELLA A. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M. P. 6142 CI N° 3.920.362

IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible en todo momento su medicamento de rescate ante un ataque agudo de asma. Cuando las inhalaciones adicionales no producen una mejoría y en caso de un empeoramiento rápido o de disnea, debe orientarse al paciente para que consulte con un médico o que se dirija a un hospital. Un incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida indica un deterioro de la enfermedad subyacente y exige la reconsideración del tratamiento.

El médico debe considerar una evaluación de la situación si el tratamiento con budesonida - formoterol no se comprueba lo suficientemente eficaz o si el número de inhalaciones necesarias es superior al número máximo recomendado. El deterioro rápido y progresivo del asma o de la EPOC puede amenazar el pronóstico vital y el paciente debe ser inmediatamente tratado por un médico. En esta situación, la administración de un corticosteroide suplementario por inhalación o por vía oral es eventualmente necesaria. En presencia de una infección, está indicada una antibiótico-terapia. No se dispone de suficientes datos relativos al uso de budesonida - formoterol durante la crisis de asma aguda.

No debe iniciarse el tratamiento con budesonida - formoterol durante una fase de exacerbación de la enfermedad.

Para minimizar el riesgo de la infección orofaríngea por *Candida* se debe instruir al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento.

Se recomienda tener cuidado en pacientes con cirrosis hepática (ver *POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Como con otras terapias de inhalación, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento de la dificultad para respirar y sibilancias inmediatamente después de la administración. En este caso se debe discontinuar la terapia con budesonida - formoterol y se debe instituir una terapia alternativa.

Budesonida

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, en especial con altas dosis. Estos efectos son mucho menos probables con el tratamiento por inhalación que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, pero también supresión adrenal con períodos hipoglucémicos, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que la dosis de corticosteroide inhalado se ajuste a la dosis más baja en la que se mantiene el control efectivo.

Transferencia de pacientes de una terapia sistémica

Los pacientes que son transferidos de terapia sistémica a terapia de inhalación con budesonida - formoterol se deben controlar de cerca para determinar signos de una insuficiencia adrenal.

Los pacientes que han recibido una terapia de emergencia con alta dosis de corticosteroides o tratamiento prolongado con la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados, también pueden estar en riesgo de insuficiencia adrenal. De este modo, se recomienda tener especial cuidado cuando se transfieren pacientes a la terapia con budesonida - formoterol.

Se debe producir una reducción de la medicación esteroide oral como también la parenteral con el tratamiento simultáneo con budesonida - formoterol tan pronto como el paciente se encuentre en una fase estable.

La reducción de la dosis de corticoide oral sólo puede realizarse en etapas. En general, se administra budesonida - formoterol en una dosis moderada durante una semana además de la terapia sistémica existente. La dosis diaria de corticoide oral o parenteral luego debe reducirse, dependiendo del bienestar del paciente, en intervalos de 1 semana a 5mg de prednisolona (o equivalente), en los casos severos por etapas, a la mitad (2,5mg). En algunos casos, la reducción de las dosis orales debe realizarse incluso en una velocidad considerablemente más baja.

En muchos casos, la inhalación de budesonida - formoterol permite evitar la medicación corticoide oral o, en casos severos, hace posible manejarse con una dosis corticoide sistémica menor.

Durante la transferencia o reducción de corticosteroides sistémicos, algunos pacientes pueden experimentar síntomas como por ejemplo dolor de articulaciones y/o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento del control del asma o incluso mejoría en la función pulmonar. Estos pacientes deben continuar con budesonida - formoterol pero deben monitorearse para determinar los signos objetivos de insuficiencia adrenal.

Si existiera evidencia de insuficiencia adrenal, tal como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, las dosis de corticosteroides sistémicos deben aumentarse transitoriamente. De allí en adelante el retiro de los corticosteroides sistémicos debe continuarse de manera más lenta. Durante los períodos de tensión o ataques severos de asma, los pacientes transferidos a glucocorticosteroides inhalados pueden requerir un tratamiento complementario con corticosteroides sistémicos.

Se puede producir insuficiencia adrenal durante la intervención quirúrgica, infección (particularmente gastroenteritis), trauma o bajo condiciones que involucren pérdida severa de electrolitos. En esta situación se requiere una terapia adicional de corticoides sistémicos.

El reemplazo del tratamiento glucocorticosteroide sistémico con terapia de inhalación en algunas ocasiones desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczema, que fueron previamente enmascaradas con el alto efecto sistémico. Estas alergias se deben controlar de manera sintomática con un antihistamínico y/o preparaciones tópicas.

En pocos casos la terapia de corticosteroide inhalado puede desenmascarar un trastorno eosinofílico subyacente (por ejemplo, síndrome de Churg-Strauss). Estos casos por lo general se asociaban con la discontinuación o reducción de la dosis de la terapia corticoide sistémica. No se ha confirmado una relación causal directa.

Se recomienda especial cuidado en pacientes con tuberculosis pulmonar, infecciones fúngicas o virales.

Los niños que están siendo tratados con inmunosupresores, son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden tener un curso severo -incluso fatal- en niños que reciben corticosteroides. En estos niños, o adultos que todavía no han experimentado estas enfermedades, se debe tener especial cuidado para no exponerlos. Si están expuestos, se debe considerar la terapia con inmunoglobulina de varicela-zoster o un tratamiento con un "pool" de inmunoglobulina intravenosa. Si existen signos de una infección de varicela, se debe considerar una medicación antiviral.

Si existe una infección por virus del tracto respiratorio superior, se debe conservar la medicación regular del asma. En pacientes en quienes se conoce que una infección por virus del tracto respiratorio causa un rápido empeoramiento del asma, se debe considerar un tratamiento corticoide oral a corto plazo.

El efecto a largo plazo de esteroides intranasales/inhalados en niños no se conoce completamente. Como norma general, el médico debe vigilar cuidadosamente el crecimiento del niño tratado con glucocorticosteroides durante períodos prolongados.

IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT

SECRETARÍA DE SALUD
 MINISTERIO DE SALUD
 DIRECCIÓN GENERAL DE INSPECCIÓN TÉCNICA
 M. P. 2142 CI Nº 3.920.362

página 9 de 13

Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a medias de budesonida inhalada alcanzaron finalmente la altura de adulto prevista. Sin embargo, se debe esperar una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aprox. 1 cm) en el primer año de tratamiento.

Formoterol

Como con todos los agonistas β_2 , se debe tener cuidado en pacientes con las siguientes enfermedades (ver Contraindicaciones): trastorno cardiovascular severo, tal como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa; hipertireosis; diabetes mellitus; infarto de miocardio; hipertensión severa; epilepsia; hipocaliemia no tratada.

Se deben observar estrictamente a los pacientes con prolongación del intervalo QTc. Las altas dosis de agonistas β_2 pueden disminuir el s-potasio induciendo una redistribución de potasio desde el compartimento extracelular al intracelular, a través de la estimulación de Na⁺/K⁺-ATPasa en las células del músculo. Se recomienda que los niveles séricos de potasio sean monitoreados en tales situaciones.

Los agentes receptores betabloqueantes, incluyendo las gotas oftálmicas, y especialmente aquellos que son *no selectivos*, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto del formoterol. (ver "*Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción*").

Interacciones

Budesonida

El metabolismo de budesonida está mediado principalmente por CYP3A, una subfamilia del citocromo P450. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo el ketoconazol o el jugo de pomelo pueden por lo tanto, aumentar la exposición sistémica de la budesonida inhalada. Debido a que se desconoce la relevancia clínica del uso simultáneo, se recomienda tener cuidado en la administración concomitante.

La cimetidina posee un ligero efecto inhibitorio en el metabolismo hepático de la budesonida. Con la administración concomitante de cimetidina, se pueden producir ligeras interacciones con parámetros farmacocinéticos de budesonida. Sin embargo, esto es clínicamente insignificante dentro de los límites de la dosis recomendada.

Formoterol

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con formoterol.

Las drogas tales como la quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, agentes antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino oxidasa y los antidepresivos tricíclicos se han asociado con un intervalo QTc prolongado y un mayor riesgo de arritmia ventricular (ver *Contraindicaciones*).

La administración concomitante de sustancias simpaticomiméticas puede aumentar los efectos cardiovasculares no deseados.

Cuando se administra formoterol a pacientes que son tratados con inhibidores MAO (incluyendo agentes con propiedades similares tal como furazolidona o procarbazona) o antidepresivos tricíclicos se debe tener cuidado, ya que el efecto de los estimulantes β_2 en el sistema cardiovascular puede aumentarse.

La administración concomitante de L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol puede influenciar de manera negativa la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos β_2 . Los betabloqueantes incluyendo las gotas oftálmicas, y especialmente aquellos que son *no selectivos*, pueden inhibir el efecto del formoterol o incluso tener un efecto antagonista.

El efecto de β -adrenérgicos se puede potenciar en caso del uso concomitante de β -adrenérgicos y formoterol. La hipocaliemia puede resultar de la terapia agonista β_2 y se

puede potenciar por medio del tratamiento concomitante con derivados de la xantina, mineralocorticosteroides y diuréticos.

La hipocaliemia puede aumentar el riesgo de arritmia en pacientes que son tratados con glicósidos digitales.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas. Los datos de un estudio de desarrollo embrio-fetal en la rata, en el que se utilizó la formulación de budesonida - formoterol no mostró evidencia de ningún efecto adicional de la combinación ni evidencia de ningún efecto atribuible en el roedor.

Los estudios en animales realizados con budesonida han mostrado efectos no deseados en el desarrollo fetal. Por el contrario, no se observó un riesgo aumentado de malformaciones en mujeres embarazadas con el uso clínico.

En los estudios de reproducción en animales el formoterol ha mostrado riesgo para el feto con niveles de exposición sistémica elevada. No existen datos adecuados de estudio del uso de formoterol en mujeres embarazadas. Bajo estas condiciones, budesonida - formoterol sólo debe administrarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. Especialmente durante el primer trimestre e inmediatamente antes del parto, sólo debe utilizarse después de una especial consideración.

Los extensos datos científicos muestran un bajo riesgo para los efectos adversos fetales en caso de exposición inadvertida.

No se sabe si la budesonida o el formoterol pasan a la leche materna. Por lo tanto, las madres en período de lactancia deben utilizar budesonida - formoterol sólo si es indicado de manera imperativa y deben interrumpir la lactancia.

Uso en pediatría: dado a que la información disponible es limitada, no está recomendado en niños menores de 6 años de edad.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La budesonida - formoterol en cápsulas con polvo para inhalar no afecta la capacidad de conducir ni la de utilizar máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS

Se pueden producir el mismo tipo e intensidad de efectos adversos que los informados para budesonida y formoterol como monosustancias. No se ha observado una incidencia aumentada de reacciones adversas después de la administración concurrente de los dos compuestos. Las reacciones adversas más comunes son los efectos colaterales farmacológicamente predecibles de la terapia agonista β_2 , tal como temblores y palpitaciones. Estos tienden a ser leves y desaparecen dentro de los pocos días de tratamiento.

Las reacciones adversas, que se han asociado con budesonida o formoterol, se detallan a continuación.

Infecciones:

Comunes: infecciones por Candida en la orofaringe.

Desórdenes del sistema inmune:

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad inmediata o tardía, incluyendo exantema, urticaria, prurito, dermatitis por contacto, rash y angioedema.

Desórdenes psiquiátricos:

Ocasionales: agitación, intranquilidad, nerviosismo, alteraciones del sueño.

Muy poco frecuentes: ansiedad, depresión y trastornos de conducta.

Sistema nervioso central:

Comunes: dolor de cabeza, temor.

Ocasionales: náuseas, mareos.

LAB. PABLO CASARSA S.R.L.
GISELLA A. DE BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M. P. 8142 CI N° 3.620.262

LAB. PABLO CASARSA S.R.L.
JORNADA
IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT

Muy poco frecuentes: sabor amargo después del uso de la budesonida. En casos aislados: alteraciones del gusto.

Sistema cardiovascular:

Comunes: palpitaciones.

Ocasionales: taquicardia.

Poco frecuentes: arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.

Muy poco frecuentes: angina de pecho.

En casos aislados: variaciones en la presión sanguínea.

Sistema musculoesquelético:

Ocasionales: calambres musculares, mialgia.

Trastornos respiratorios:

Comunes: leve irritación en la garganta con dificultades para tragar, tos, ronquera.

Muy poco frecuentes: broncoespasmo paradojal.

Trastornos de la piel.

Poco frecuentes: hematomas en la piel.

Metabolismo

Muy poco frecuentes: hipocaliemia.

En casos aislados: hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos β_2 puede dar como resultado un aumento en los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. Con muy poca frecuencia, cuando se utilizan glucocorticoides inhalados, se pueden producir signos o síntomas de un efecto glucocorticoide sistémico, incluyendo una insuficiencia de la glándula adrenal y disminución en el porcentaje de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas o glaucoma. Se supone que esto está relacionado con la dosis administrada, el tiempo de exposición y la terapia esteroide precedente así como también la sensibilidad individual.

SOBREDOSIS

Budesonida

La inhalación de dosis más altas que las recomendadas puede conducir a la inhibición a corto plazo o incluso a plazos más prolongados del eje adrenal pituitariohipotalámico.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, aun en dosis excesivas, constituya un problema clínico. Cuando se usa de manera crónica en dosis excesivas, pueden aparecer efectos glucocorticosteroides sistémicos.

Formoterol

Una sobredosis de formoterol conduciría probablemente a efectos que son típicos de los agonistas β_2 adrenérgicos: temblores, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia así como también hipotensión, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia. El tratamiento de soporte y sintomático se puede indicar en caso de una sobredosis. Una dosis de 90 μg administrada durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no originó preocupaciones sobre la seguridad.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6548/4658-7777.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELLA M. DE BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 8142 CI N° 3.920.362

IE-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-21830598-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 26 de Septiembre de 2017

Referencia: 3437-15-1 PROSPECTO NEUMOCORT PLUS 57320

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.26 11:32:31 -0300'

Rosario Vicente
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.26 11:32:32 -0300'