



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-734-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-36513342-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-36513342-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ALENDRONATO NORTHIA / ALENDRONATO SODICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALENDRONATO SODICO 5 mg – 10 mg – 70 mg; aprobada por Certificado N° 50.657.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia. Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALENDRONATO NORTHIA / ALENDRONATO SODICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALENDRONATO SODICO 5 mg – 10 mg – 70 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-44375462-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-44375554-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.657, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

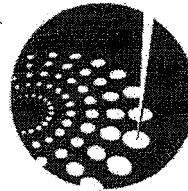
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-36513342-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.10.04 16:04:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

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: 2018.10.04 16:04:14 -03'00'



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Proyecto de Prospecto

Industria Argentina

Venta bajo receta

**ALENDRONATO NORTHIA
ALENDRONATO SÓDICO**

**Comprimidos Recubier-
tos**

Código ATC: M05 BA 04

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

	<u>"5 mg"</u>	<u>"10 mg"</u>	<u>"70 mg"</u>
Alendronato (monosódico)	5,00 mg	10,00 mg	70,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	89,00 mg	84,00 mg	306,00 mg
Almidón Glicolato Sódico	3,00 mg	3,00 mg	12,00 mg
Talco	2,00 mg	2,00 mg	8,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg	1,00 mg	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	1,50 mg	1,50 mg	6,00 mg
Polietilenglicol 6000	0,25 mg	0,25 mg	1,00 mg
Dióxido de Titanio	0,75 mg	0,75 mg	3,00 mg
Talcó	0,50 mg	0,50 mg	2,00 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA:

El principio activo alendronato sódico, es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa. La actividad de los osteoclastos se inhibe, pero el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado. El hueso formado durante la terapia con alendronato es de calidad normal.

INDICACIONES:

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. El **ácido alendrónico** reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

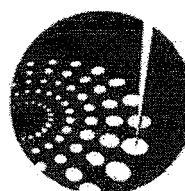
El principio activo alendronato sódico, es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa. La actividad de los osteoclastos se inhibe, pero el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado. El hueso formado durante la terapia con alendronato es de calidad normal.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La osteoporosis se define como una **DENSIDAD MINERAL ÓSEA** de la columna o la cadera por debajo de la media de una población joven normal o como una fractura por fragilidad previa, con independencia de la densidad mineral ósea.

La equivalencia terapéutica de **ácido alendrónico 70 mg** (n=519) y alendronato 10 mg al día (n=370) se demostró en un estudio multicéntrico de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

PAULA FERNANDEZ
NF-2018-46867487-APN-DORVIA-ANMAT
DIRECTOR GENERAL
FARMACIA Y MEDICAMENTOS
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA



Los aumentos medios, con respecto a los valores basales, en la DENSIDAD MINERAL ÓSEA de la columna lumbar al año fueron del 5,1 % (IC del 95 %: 4,8, 5,4 %) en el grupo de 70 mg una vez a la semana y del 5,4 % (IC del 95 %: 5,0, 5,8 %) en el grupo de 10 mg diarios. Los aumentos medios de DENSIDAD MINERAL ÓSEA fueron 2,3 % y 2,9 % en el cuello femoral, y 2,9 % y 3,1 % en toda la cadera en los grupos de 70 mg semanal y 10 mg diarios, respectivamente. Los dos grupos de tratamiento también fueron similares con respecto a los aumentos de la DENSIDAD MINERAL ÓSEA en otras zonas esqueléticas.

Los efectos de alendronato sobre la masa ósea y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas se investigaron en dos estudios iniciales de eficacia de diseño idéntico (n=994), así como en el Ensayo de Intervención en Fracturas (FIT; n=6.459).

En los estudios iniciales de eficacia, los aumentos en la densidad mineral ósea (DMO) media con alendronato 10 mg/día, con respecto a placebo, a los tres años fueron del 8,8 %, 5,9 % y 7,8 % en la columna, cuello femoral y trocánter, respectivamente. La DENSIDAD MINERAL ÓSEA corporal total también aumentó significativamente. Se produjo una reducción del 48 % (alendronato 3,2 % frente a placebo 6,2 %) en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que presentaron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la prolongación de dos años de estos estudios, la DENSIDAD MINERAL ÓSEA en la columna y el trocánter continuó aumentando y se mantuvo en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

Los estudios FIT fueron dos ensayos controlados con placebo en los que se utilizó alendronato diariamente (5 mg diarios durante dos años y 10 mg diarios durante uno o dos años adicionales):

- FIT 1: Un estudio de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este estudio alendronato diario redujo la incidencia de >1 nueva fractura vertebral en un 47 % (alendronato 7,9 % frente a placebo 15,0 %). Además, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1 % frente a 2,2 %, una reducción del 51 %).

- FIT 2: Un estudio de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja, pero sin fracturas vertebrales basales. En este estudio, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres osteoporóticas (el 37 % de la población total se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (alendronato 1,0 % frente a placebo 2,2 %, una reducción del 56 %) y en la incidencia de >1 fractura vertebral (2,9 % frente a 5,8 %, una reducción del 50 %).

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media de alendronato en mujeres fue del 0,64 % para una dosis que osciló entre 5 y 70 mg cuando se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normalizado. La biodisponibilidad disminuyó de forma similar hasta un valor estimado del 0,46 % y 0,39 % cuando el alendronato se administró una hora o media hora antes de un desayuno normalizado. En los estudios de osteoporosis, el alendronato fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

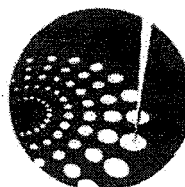
La biodisponibilidad era insignificante si el alendronato se administraba con un desayuno normalizado o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea de alendronato y café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad aproximadamente en un 60 %. En sujetos sanos, prednisona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral de alendronato (con un aumento medio del 20 % al 44 %).

Distribución

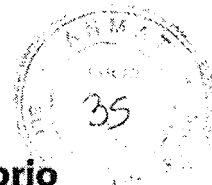
Los estudios efectuados en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos después de la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el hueso o se excreta por la orina. El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio, a excepción del hueso, es como mínimo de 28 litros en el hombre. Las concentraciones plasmáticas del fármaco tras la administración de una dosis terapéutica por vía oral son demasiado bajas para poder detectarlas mediante análisis (<5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente de un 78 %.

IF-2018-44875487-APN-DEMANMAT

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA
PÁGINA 2 de 122



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Biotransformación

No hay datos evidentes de que alendronato se metabolice en los animales o en el hombre. *Eliminación*
Después de administrar una dosis única de [14C] alendronato por vía intravenosa, se excretó aproximadamente el 50 % de la radiactividad en orina durante las primeras 72 horas y la recuperación de radiactividad fue mínima o nula en heces. Tras una dosis única de 10 mg por vía intravenosa, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min y el aclaramiento sistémico no excedió los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más de un 95 % durante las primeras 6 horas tras la administración intravenosa. Se estima que la semivida terminal en el hombre supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato desde el esqueleto. El alendronato no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en las ratas y, por tanto, no se piensa que interfiera la excreción de otras especialidades farmacéuticas por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

Características en las pacientes

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos de saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis intravenosas acumulativas de hasta 35 mg/kg en animales. Aunque no se dispone de información clínica, es probable que, como en los animales, la eliminación de alendronato por vía renal esté reducida en las pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una acumulación mayor en el hueso de las pacientes con insuficiencia renal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un especial riesgo en seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo se asoció con distocia en madres lactantes durante el parto, lo cual se relacionó con hipocalcemia. En los estudios, ratas a las que se administraron dosis altas mostraron una incidencia aumentada de osificación fetal incompleta. La relevancia en humanos se desconoce.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

El Alendronato debe ingerirse por lo menos media hora antes del primer alimento, bebida o medicación del día solamente con un vaso de agua corriente potable. Otras bebidas (incluyendo agua mineral), alimentos, y otras medicaciones podrían reducir la absorción de Alendronato (Ver INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS).

Para facilitar la liberación del Alendronato en estómago y reducir los potenciales riesgos de irritación esofágica, el Alendronato debe ser solamente ingerido en posición de pie o sentado con un vaso lleno de agua, los pacientes no deben acostarse hasta al menos 30 minutos después de la ingestión del Alendronato y después de la primer comida del día. El Alendronato no debe ser tomado por la noche, ni antes de levantarse por la mañana. El no cumplimiento de estas recomendaciones puede incrementar el riesgo de efectos adversos esofágicos. (ver PRECAUCIONES). Si el aporte en la dieta no es el adecuado, los pacientes deberían recibir suplementos de calcio y vitamina D (ver PRECAUCIONES).

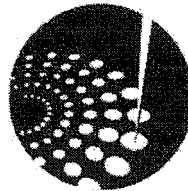
No se requiere realizar un ajuste de dosificación para pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 36 a 60 ml/min). El Alendronato no se recomienda para pacientes con la insuficiencia renal más severa (clearance de creatinina < 35 ml/min) debido a la falta de experiencia en este tipo de pacientes.

Tratamiento de la Osteoporosis en mujeres post - menopáusicas: la dosificación recomendada es de:

- ▲ Un comprimido de 70 mg una vez por semana, o
- ▲ Un comprimido de 10 mg una vez al día.

IF-2018-2687687-APN/DERM/ANMAT

página 45 de 122
página 3 de 9



Prevención de la Osteoporosis en mujeres post - menopáusicas: la dosificación recomendada es de:

- ▲ Un comprimido de 5 mg una vez al día.

Tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres: la dosificación recomendada es de 5 mg una vez al día, excepto en mujeres post menopáusicas que no reciban estrógenos, para quienes la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Enfermedad de Paget en hueso en hombres y mujeres: El régimen de tratamiento recomendado es de 40 mg una vez al día, durante seis meses.

Retratamiento de la Enfermedad de Paget: En estudios clínicos, durante los 12 meses posteriores a la medicación, ocurrieron recaídas en sólo 9% (3 de 32) de los pacientes que respondieron al tratamiento con Alendronato. No se encuentra disponible información clínica específica sobre retratamiento, aunque la respuesta a Alendronato fue similar tanto en pacientes que recibieron tratamiento previo con bifosfonatos como aquellos que no fueron tratados. Se puede considerar la posibilidad de retratamiento con Alendronato en pacientes que en una evaluación efectuada seis meses después del tratamiento presenten una recaída basada en la elevación de la fosfatasa alcalina sérica. El retratamiento también puede considerarse en aquellos pacientes en quienes no se normalizó la fosfatasa alcalina sérica.

CONTRAINDICACIONES:

- ▲ Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia.
- ▲ - Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.
- ▲ - Hipersensibilidad a alendronato o a cualquiera de los excipientes.
- ▲ - Hipocalcemia.
- ▲ - Véase también *Advertencias y precauciones especiales de empleo.*

ADVERTENCIAS:

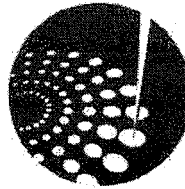
El alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, alendronato debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras o con una historia reciente (durante el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de la piloroplastia.

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito efectos esofágicos (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis y úlceras o erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de signos o síntomas que sugieran una posible reacción esofágica, y debe instruirse a las pacientes para que interrumpan la toma de alendronato y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, o con aparición o empeoramiento de la pirosis.

El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en las pacientes que toman alendronato inadecuadamente y/o que siguen tomando alendronato después de desarrollar síntomas que sugieran irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de posología. Se debe informar a la paciente que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

En pacientes con esófago de Barrett diagnosticado, el médico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente de forma individual.

IF-2018-26867487-APN-DERIVANMAT



37
LABORATORIO
INTERNACIONAL
ARGENTINO SA

A pesar de que en los extensos ensayos clínicos no se ha observado incremento de riesgo, ha habido raramente notificaciones (postcomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones. Una relación causal no puede excluirse.

Debe instruirse a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de **ácido alendrónico semanal cinfa**, tomen un solo comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino que han de seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

No se recomienda alendronato en pacientes con insuficiencia renal con una TFG inferior a 35 ml/min.

PRECAUCIONES:

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento. Antes de comenzar el tratamiento con alendronato debe corregirse la hipocalcemia. Asimismo, deben de tratarse de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). En pacientes con estas alteraciones, debe de vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con **ácido alendrónico**.

Debido a los efectos positivos de alendronato al aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado algunos casos de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo generalmente en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio).

Es especialmente importante asegurar la adecuada ingestión de calcio y de vitamina D en pacientes que están recibiendo glucocorticoides.

Se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis) en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos por vía oral.

Debe considerarse un examen dental con una odontología preventiva apropiada antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides, escasa higiene bucal, fumadores). A ser posible, estos pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento. Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras están siendo tratados con bisfosfonatos, pueden ver exacerbada esta condición si sufren cirugía dental. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

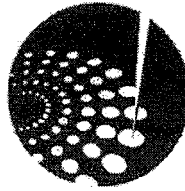
El juicio clínico del médico debe guiar el plan de actuación de cada paciente, basado en la valoración individual beneficio/riesgo.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación. Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier

IF 2018-2685467-ARN-DEMANMAT

página 5 de 9



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es probable que, si se toman al mismo tiempo, alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), los suplementos de calcio, los antiácidos y otras especialidades farmacéuticas orales interfieran la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar alendronato antes de ingerir cualquier otra especialidad farmacéutica oral.

No es de esperar ninguna otra interacción de importancia clínica con especialidades farmacéuticas.

En estudios clínicos, algunas mujeres recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de alendronato. No se descubrieron experiencias indeseables atribuibles al uso simultáneo de estas medicaciones.

Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos, en los ensayos clínicos alendronato se utilizó de forma concomitante con una amplia gama de especialidades farmacéuticas prescritas con frecuencia sin que se observaran evidencias de interacciones clínicas adversas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Utilización durante el embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios animales no indican efectos perjudiciales directos en relación con el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, o desarrollo postnatal. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia. Dada la indicación, alendronato no debe usarse durante el embarazo.

Utilización durante la lactancia

No se sabe si alendronato se excreta en la leche humana. Dada la indicación, alendronato no debe usarse en mujeres durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

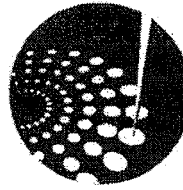
REACCIONES ADVERSAS:

En un estudio de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad global de **ácido alendronico semanal 70 mg** (n=519) y alendronato 10 mg/día (n=370) fue similar.

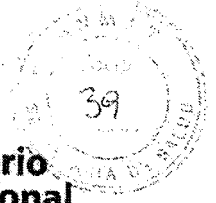
En dos estudios de tres años de duración con un diseño prácticamente idéntico, el perfil de seguridad global de alendronato 10 mg/día y placebo en mujeres postmenopáusicas (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397) fue similar.

A continuación se presentan las experiencias adversas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco, producidas en $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento del

ANMAT
IF 2018-44375462-APN-TERM#ANMAT



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



estudio de un año o en $\geq 1\%$ de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día y con una mayor incidencia que en las que recibieron placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	ácido alendronico semanal cinfa 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10mg/día (n = 370) %	Alendronato 10mg/día (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastrointestinales				
dolor abdominal	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitación ácida	1,9	2,4	2,0	4,3
náuseas	1,9	2,4	3,6	4,0
distensión abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
estreñimiento	0,8	1,6	3,1	1,8
diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulencia	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
úlceras gástrica	0,0	1,1	0,0	0,0
úlceras esofágica	0,0	0	1,5	0,0
Musculoesqueléticas				
dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurológicas				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Durante los estudios clínicos y/o después de la comercialización, también se han notificado las siguientes experiencias adversas:

Las reacciones adversas han sido clasificadas en apartados de frecuencias utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100 < 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000 < 1/100$); raras ($> 1/10.000 < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Trastornos del sistema nervioso:

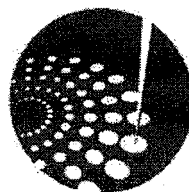
Frecuentes: cefalea

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida.

Poco frecuentes: náuseas, vómito, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena.

IF-2018-44375462-APN-DGA#ANMAT



40
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Raras: estenosis esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) gastrointestinales superiores.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular).

Raras: se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes con cáncer, pero estos casos también se han comunicado en pacientes tratados de osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula normalmente se asocia con extracción de dientes y/o infección local (incluyendo osteomielitis). El diagnóstico de cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, los corticosteroides, tabaquismo y una escasa higiene bucal también parecen ser factores de riesgo; dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) grave. Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Muy raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), al comienzo del tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, eritema.

Raras: erupción cutánea con fotosensibilidad.

Muy raras, notificaciones aisladas: reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: Hipocalcemia sintomática, normalmente en asociación con factores predisponentes.

Trastornos oculares:

Raras: uveítis, escleritis, episcleritis

Hallazgos de laboratorio

En los estudios clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios del calcio y fosfato séricos en aproximadamente el 18 y el 10 %, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día, en comparación con el 12 y 3 % de las que recibieron placebo. Sin embargo, las incidencias de descenso del calcio sérico a < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) y del fosfato sérico a < 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

SOBREDOSIFICACION:

A consecuencia de la sobredosis oral pueden aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos gastrointestinales como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con alendronato. Deben administrarse leche o antiácidos para quelar alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes

Centros de Toxicología:

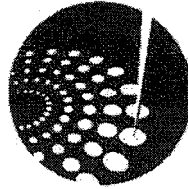
Centros de Intoxicación

IF 2018-36867387-APN-DECA#ANMAT

IF 2018-44373462-APN-DECA#ANMAT

FARMACIA...
LABORATORIO...
CALLE...
C.P. ...

página 50 de 122
página 8 de 9



46
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Hospital Posadas "Toxicología" ☎ (011) - 4658-7777
(011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez ☎ (011) - 4962-6666
(011) - 4962-2247

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 10° C a 25° C. Proteger de la luz y la humedad.
No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES:

ALENDRONATO NORTHIA, se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 5 mg, 10 mg y 70 mg. en envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 100, 120 comprimidos recubiertos. (para las concentraciones de 5 mg y 10 mg). Envases conteniendo 2, 4, 8 y 10 comprimidos recubiertos. (para la concentración de 70 mg)

ALENDRONATO NORTHIA para uso hospitalario: envases conteniendo 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (para la concentración de 5 mg y 10 mg).

Elaborado en: Av. 12 de Octubre N° 4444 – Quilmes – Provincia de Buenos Aires

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N° 50.657

Fecha de Vencimiento:

Fecha de última revisión:

Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1647 - CABA
Buenos Aires.
Argentina.

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNÁNDEZ
FARMACÉUTICA
CÓDIGO DE BARRAS
11-2018-24375462-APN-DCA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-44375462-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 10 de Septiembre de 2018

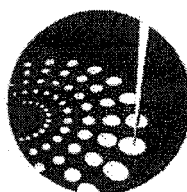
Referencia: Prospectos EX-2018-36513342- Certificado N°50657

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.10 13:09:46 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
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, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.10 13:09:47 -03'00'



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALENDRONATO NORTHIA
ALENDRONATO SÓDICO
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

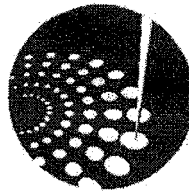
1 – QUÉ ES ALENDRONATO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

¿Qué es Alendronato? el Alendronato pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales denominados bisfosfonatos. Previene la pérdida de hueso que se produce en las mujeres después de la menopausia y ayuda a reconstruir el hueso. Alendronato reduce el riesgo de fracturas de columna y de cadera. ¿Para qué se utiliza Alendronato? Su médico le ha prescrito Alendronato para tratar su osteoporosis. Alendronato reduce el riesgo de fracturas de cadera.

¿Qué es la osteoporosis?

La osteoporosis es un adelgazamiento y un debilitamiento de los huesos. Es frecuente en las mujeres después de la menopausia. En la menopausia, los ovarios dejan de producir la hormona femenina, estrógeno, que ayuda a mantener el esqueleto sano de una mujer. Como resultado, se produce la pérdida de hueso y los huesos se vuelven más débiles. Cuanto antes alcanza una mujer la menopausia, mayor es el riesgo de osteoporosis. Mucho antes de la menopausia, la osteoporosis normalmente no tiene síntomas. Sin embargo, si no se trata, puede resultar en huesos rotos. Aunque éstos normalmente duelen, las fracturas de los huesos de la columna vertebral pueden pasar inadvertidas hasta que producen pérdida de altura. Los huesos pueden romperse durante la actividad cotidiana normal, como al levantarse o por lesiones menores que, por lo general, no romperían un hueso normal. Las fracturas de huesos normalmente se producen en la cadera, columna vertebral o en la muñeca y pueden producir no sólo dolor sino también problemas considerables como postura encorvada (joroba de viuda) y pérdida de movilidad. ¿Cómo puede tratarse la osteoporosis? La osteoporosis puede

IF-2018-244375534-APN-DGA#ANMAT



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



tratarse y nunca es demasiado tarde para empezar el tratamiento. Alendronato no sólo previene la pérdida de hueso sino que realmente ayuda a reconstruir el hueso que puede haber perdido y reduce el riesgo de fractura de huesos en la columna vertebral y en la cadera. Así como su tratamiento con Alendronato, su médico puede sugerirle que haga cambios en su estilo de vida para ayudar a su enfermedad, tales como:

Dejar de fumar

Parece que fumar aumenta el ritmo al que pierde hueso y, por tanto, puede aumentar su riesgo de huesos rotos.

Ejercicio

Como los músculos, los huesos necesitan ejercicio para mantenerse fuertes y sanos. Consulte a su médico antes de empezar cualquier programa de ejercicios.

Comer una dieta equilibrada

Su médico puede aconsejarle sobre su dieta o sobre si debería tomar algún suplemento alimenticio (especialmente calcio y vitamina D).

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON ALENDRONATO

No debe recibir ALENDRONATO:

- Si es alérgica (hipersensible) al alendronato o a cualquiera de los demás componentes
- Si tiene ciertas alteraciones en su garganta (esófago - el tubo que conecta la boca con el estómago) como estrechamiento o dificultad al tragar
- Si no puede permanecer de pie o sentada al menos 30 minutos
- Si su médico le ha dicho que tiene el calcio sanguíneo bajo.

Si cree que cualquiera de estos casos se aplican a usted, no tome los comprimidos. Hable con su médico primero y siga el consejo dado.

Precauciones y Advertencias

Es importante que le indique a su médico antes de tomar Alendronato si:

- tiene alteraciones de riñón
- tiene alguna alergia
- tiene dolor o dificultad al tragar
- tiene niveles bajos de calcio en sangre
- tiene una enfermedad periodontal
- es o ha sido fumadora,
- su médico le ha dicho que tiene esófago de Barrett (una enfermedad asociada con cambios en las células que recubren la parte más baja del esófago).

Si tiene alguna de las enfermedades que aparecen a continuación, se puede considerar hacer un examen dental antes de empezar el tratamiento con Alendronato.

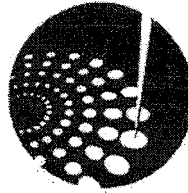
- si tiene cáncer

IF-2018-24305387-APN-DORVA/ANMAT

DTA
FARMACIA
USUARIOS

2

página 2 de 122



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



- está en tratamiento con quimioterapia o radioterapia
- está tomando corticosteroides (como prednisona o dexametasona)
- si tiene una inadecuada higiene dental, enfermedad de las encías, una extracción dental prevista o no recibe cuidado dental habitual. Si está bajo tratamiento dental o si tiene planeado un procedimiento dental, informe a su médico que está tomando alendronato.

Puede producirse irritación, inflamación o úlcera de la garganta (esófago - el tubo que conecta su boca con su estómago), a menudo con síntomas de dolor torácico, ardor, dificultad o dolor al tragar, especialmente si las pacientes no beben un vaso lleno de agua y/o si se tumban antes de 30 minutos después de tomar Alendronato. Estos efectos adversos pueden empeorar si las pacientes continúan tomando Alendronato después de desarrollar estos síntomas. Uso de otros medicamentos.

Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales interfieran con la absorción de Alendronato, si se toman al mismo tiempo. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Niños y adolescentes

Alendronato no debe administrarse a niños ni a adolescentes.

Embarazo y lactancia:

Alendronato sólo está pensado para su uso en mujeres posmenopáusicas.

No tome Alendronato si está embarazada o piensa que puede estarlo, o en el período de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Alendronato no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3 - CÓMO SE ADMINISTRA ALENDRONATO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Después de levantarse por la mañana y antes de tomar la primera comida, bebida u otra medicación, trague el comprimido de Alendronato sólo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).

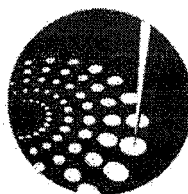
- no lo tome con agua mineral
- no lo tome con café ni té
- no lo tome con zumos o leche.

No mastique el comprimido de alendronato ni deje que se disuelva en la boca.

No se acueste

RECEIPTA
N° 2018-44865387-APN-DCRVA#ANMAT

3



64
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

- permanezca erguida (sentada, de pie o caminando) - durante al menos 30 minutos después de tragar el comprimido.

No se acueste hasta después de la primera comida del día.

No tome Alendronato a la hora de acostarse o antes de levantarse por la mañana.

Si tiene dificultades o dolor al tragar, dolor en el pecho o un ardor nuevo o que empeora, deje de tomar Alendronato y avise a su médico.

Después de tragar un comprimido de Alendronato, espere al menos 30 minutos antes de consumir la primera comida, bebida u otra medicación del día, incluyendo antiácidos, suplementos de calcio y vitaminas. Alendronato sólo es eficaz si se toma con el estómago vacío.

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Alendronato puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos suelen ser leves, pero algunas pacientes podrían experimentar alteraciones digestivas que pueden ser graves. Estos incluyen irritación o úlcera del esófago (el tubo que conecta la boca con el estómago), que puede causar dolor torácico, ardor, dificultad o dolor al tragar y/o cicatrices que conduzcan al estrechamiento del esófago. Estas reacciones pueden producirse especialmente si las pacientes no beben un vaso lleno de agua con Alendronato y/o si se acuestan o toman la primera comida del día antes de transcurridos 30 minutos después de tomar Alendronato.

Las reacciones esofágicas pueden empeorar si las pacientes continúan tomando Alendronato después de desarrollar síntomas que indiquen una irritación del esófago.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes)

Gastrointestinales: dolor abdominal, molestias relacionadas con la digestión, estreñimiento, diarrea, dificultad al tragar, flatulencia, sensación de plenitud o sensación de hinchazón de estómago.

Musculoesqueléticas: dolor óseo, muscular o articular.

Neurológicas: dolor de cabeza.

Poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes)

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, heces negras.

Sistémicas: erupción cutánea, picor.

Raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes)

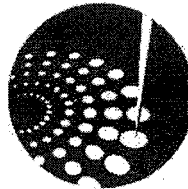
Gastrointestinales: úlceras de estómago o pépticas, algunas fueron graves y algunas sangraron, úlceras en la boca (si se mastican o chupan los comprimidos).

Trastornos oculares: dolor ocular, disminución de la visión o visión borrosa y/o visión de puntos negros flotando.

IF-2018-24375587-APN-DE/ANMAT

4

página 4 de 6



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

65

Sistémicas: reacciones alérgicas tales como urticaria, hinchazón de la cara, labios y/o garganta que pueden causar dificultad para respirar o tragar, erupción cutánea empeorada por la luz del sol.

Musculoesqueléticas: fracturas atípicas del fémur (hueso del muslo) que pueden ocurrir en raras ocasiones sobre todo en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Informe a su médico si nota dolor, debilidad o molestias en el muslo, la cadera o la ingle, ya que pueden ser síntomas precoces e indicativos de una posible fractura del fémur. Dolor en la boca, y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, adormecimiento o una sensación de pesadez en la mandíbula, o pérdida de un diente. Estos pueden ser signos de daño del hueso en la mandíbula (osteonecrosis) generalmente asociados con retraso en la cicatrización e infección, a menudo después de una extracción dental. Contacte con su médico y dentista si experimenta estos síntomas

Muy raros: Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Comuníquese rápidamente a su médico o farmacéutico sobre éstos o cualquier otro síntoma.

5 – CÓMO CONSERVAR ALENDRONATO

Conservar a temperatura ambiente entre 10° C a 25° C. Proteger de la luz y la humedad. No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

ALENDRONATO NORTHIA, se presenta en forma de comprimidos recubiertos de 5 mg, 10 mg y 70 mg. en envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 100, 120 comprimidos recubiertos. (para las concentraciones de 5 mg y 10 mg). Envases conteniendo 2, 4, 8 y 10 comprimidos recubiertos. (para la concentración de 70 mg). ALENDRONATO NORTHIA para uso hospitalario: envases conteniendo 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (para la concentración de 5 mg y 10 mg).

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

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

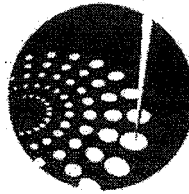
Atención especializada para niños:

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

Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Atención especializada para adultos:

IP-2018-41303387-APN-DORVA/ANMAT
5
página 5 de 122



66
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648
Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)
Hospital Fernández: (011)4801-5555
Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

Elaborado en: Av. 12 de Octubre N° 4444 – Quilmes – Provincia de Buenos Aires

“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud”

Certificado N° 50.657

Fecha de Vencimiento:

Fecha de última revisión:

Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

**ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1647 - CABA

Buenos Aires.

Argentina.

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al
Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNÁNDEZ
011-2018-465873387-APN-D07V#ANMAT
FARMACIA
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

6

página 7 de 122



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-44375554-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 10 de Septiembre de 2018

Referencia: Inf. pacientes EX-2018-36513342- Certificado N°50657

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 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: 2018.09.10 13:10:12 -03'00'

Melina Mosquera
Asesor Técnico
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: 2018.09.10 13:10:13 -03'00'