



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5742-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 10 de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000307-19-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000307-19-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. solicita se a inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos referentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las especialidades para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el Anexo que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud para ello.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal de nombre comercial CLOMIFEM y nombre/s genérico/s CLOMIFENO CITRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según consta en el expediente N° 1-0047-2000-000307-19-7 por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BERNABO S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CLOMIFEM y nombre/s genérico/s CLOMIFENO CITRATO, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según consta en el expediente N° 1-0047-2000-000307-19-7 por la firma LABORATORIOS BERNABO S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en el expediente N° 1-0047-2000-000307-19-7 denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 17/03/2020 13:02:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 25/10/2019 12:23:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 17/03/2020 13:02:38.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda "SPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", sin perjuicio de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal objeto de inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica de la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, el cual será archivado.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000307-19-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.08.05 17:16:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by
ELEC
Date:

IN DOCUMENTAL
-03:00



Laboratorios Bernabó

Proyecto de prospecto interno

CLOMIFEM CLOMIFENO CITRATO 50 mg Comprimidos

Industria Argentina

VENTA BAJO

Vía Oral

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:

Citrato de Clomifeno 50,00 mg

Croscarmelosa sódica 6,50 mg; Estearato de magnesio 2,70 mg; Dióxido coloidal 200,00 mcg; Celulosa * 47,65 mg; Lactosa Monohidrato * 142,95 mg

*Celactosa 80 (Coprocesado compuesto por 25 % de Celulosa y 75 % de Lactosa Monohidrato)

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Estimulante de la ovulación.

Código ATC: G03GB02

INDICACIONES:

El clomifeno está indicado para el tratamiento de las disfunciones ovulatorias en las mujeres que deseen quedar embarazadas. Se deben descartar los impedimentos para quedar embarazada o bien se los debe tratar adecuadamente antes de comenzar el tratamiento con clomifeno. Entre las pacientes que tienen mayor probabilidad de éxito con el tratamiento con clomifeno se incluyen aquéllas que padecen de síndrome de ovario poliquístico (Ver **ADVERTENCIAS: Síndrome de hiperestimulación ovárica**), de amenorrea-galactorrea, amenorrea psicogénica, amenorrea post-administración de anticonceptivos orales y ciertos casos de amenorrea secundaria de etiología indeterminada. En estos casos es importante programar la frecuencia de las relaciones sexuales en función de la ovulación. Un gráfico de la temperatura corporal basada en pruebas apropiadas pueden ayudar a la paciente y al médico a determinar cuándo se ha producido la ovulación. Una vez que se ha determinado la ovulación, cada ciclo de tratamiento de clomifeno debe comenzar aproximadamente el quinto día del ciclo.



Laboratorios Bernabé

recomienda el tratamiento cíclico prolongado por un término total superior a los aproximadamente (incluidos tres ciclos ovulatorios). **Ver Posología - Administración y Precauciones.**

El clomifeno está únicamente indicado para las pacientes con disfunción comprobada que cumplen con las siguientes condiciones. **(Ver CONTRAINDICA**

1. Pacientes que no estén embarazadas.
2. Pacientes que no tengan quistes ováricos. El clomifeno no debe ser utilizado en pacientes con agrandamiento ovárico, salvo en aquéllas con síndrome poliquístico. Es necesario el examen pélvico antes del primero y de cada uno de los subsiguientes ciclos de tratamiento con clomifeno.
3. Pacientes que no presenten sangrado vaginal anormal. Si observara un sangrado vaginal anormal, la paciente deberá ser evaluada cuidadosamente para determinar la presencia de lesiones neoplásicas.
4. Pacientes con función hepática normal.

Además, en las pacientes que se someten a tratamiento con clomifeno se debe evaluar los siguientes aspectos:

1. **Niveles de estrógeno.** Las pacientes deberán tener niveles adecuados de estrógeno (determinado mediante frotis vaginal, biopsia de endometrio, o niveles de estrógeno urinario o a partir de la hemorragia provocada por la progesterona). Los niveles reducidos de estrógeno, si bien son menos favorables, no son un impedimento para el éxito terapéutico.
2. **Insuficiencia ovárica o pituitaria primaria.** No debe esperarse que el tratamiento con clomifeno sustituya el tratamiento específico de otras causas de insuficiencia ovárica.
3. **Endometriosis y carcinoma de endometrio.** La incidencia de endometriosis y carcinoma de endometrio aumenta con la edad al igual que la incidencia de ciclos ovulatorios. Siempre deberá practicarse una biopsia de endometrio antes de comenzar la terapia con clomifeno en esta población de pacientes.
4. **Otros impedimentos para el embarazo.** Los impedimentos para el embarazo pueden incluir trastornos tiroideos, trastornos adrenales, hiperprolactinemia e hipogonadismo masculino.
5. **Fibromas uterinos.** Se deberá tener la precaución al utilizar clomifeno en pacientes con fibroides uterinos debido al potencial agrandamiento de los mismos.



Laboratorios Bernabó

No existen estudios adecuados o bien controlados que demuestren la efectividad del clomifeno en el tratamiento de la infertilidad masculina. Además, en los hombres que han utilizado clomifeno se han informado casos de tumores testiculares y ginecomastia, pero se desconoce la relación de causa y efecto entre los casos de carcinoma testicular informados y la administración de clomifeno. Aunque la literatura médica sugiere varios métodos, no existe un régimen universalmente aceptado para la terapia con clomifeno (es decir clomifeno en conjunción con otras drogas inductoras de la ovulación). En este modo no existe un régimen de clomifeno standard para la inducción de la ovulación en programas de fertilización in vitro para producir óvulos para su fertilización y reintroducción. Por lo tanto, el clomifeno no está recomendado para estos usos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES:

Farmacodinamia

El citrato de clomifeno es una droga que posee una considerable potencia farmacológica. Con una cuidadosa selección y un adecuado tratamiento de la paciente, el clomifeno ha demostrado ser una terapia de utilidad para las pacientes que no desean quedar embarazadas. El citrato de clomifeno puede interactuar con los tejidos que contienen receptores de estrógenos, incluidos el hipotálamo, la glándula pituitaria, el ovario, el endometrio, la vagina y el cérvix. Puede competir con el estrógeno por la unión de los receptores de estrógenos y puede retardar el reabastecimiento de los receptores intracelulares de estrógenos. El citrato de clomifeno inicia una serie de cambios endócrinos que culminan con un exceso de gonadotropina preovulatoria y la ruptura folicular. El primer hecho endócrino que se produce en respuesta a un tratamiento con clomifeno es un incremento de la liberación de gonadotropinas. Esto da origen a la esteroideogénesis y a la foliculogénesis provocando el crecimiento del folículo ovárico y un incremento en el nivel circulante de estradiol. Después de la ovulación, la progesterona plasmática y el estradiol aumentan y disminuyen de modo en que lo hacen durante el ciclo ovulatorio normal. Los datos disponibles indican que tanto las propiedades estrogénicas como las antiestrogénicas del clomifeno participan en el inicio de la ovulación. Se ha determinado que los dos isómeros del clomifeno tienen efectos estrogénicos y antiestrogénicos mixtos que pueden variar de especie a otra. Algunos datos sugieren que el zuclomifeno tiene una actividad estrogénica mayor que la del enclomifeno. El citrato de clomifeno no tiene efectos progestácticos androgénicos o anti androgénicos aparentes y no parece interferir con la función



Laboratorios Bernabó

tiroidea. Si bien no existen evidencias de un "efecto remanente" del clomifeno observado menstruaciones ovulatorias espontáneas en algunas pacientes luego de la terapia con clomifeno.

Farmacocinética

En base a los primeros estudios realizados con citrato de clomifeno con trazador ^{14}C ha demostrado que la droga se absorbe rápidamente por vía oral en los seres humanos que se excreta principalmente en las heces. La excreción urinaria y fecal acumulada ^{14}C promedió acerca del 50% de la dosis oral y del 37% de una dosis por vía intravenosa al cabo de 5 días. La excreción urinaria media fue del 8% aproximadamente y la excreción fecal aproximada del 42%. Aún quedaban restos de trazador ^{14}C en las heces al cabo de 6 semanas de la administración. Los estudios de dosis única posteriores realizados con voluntarias normales demostraron que el zuclomifeno (cis) tiene una vida media más prolongada que el enclomifeno (trans). Niveles detectables de zuclomifeno persistieron durante más de un mes en estas voluntarias. Esto puede sugerir un metabolismo entero hepático estereoespecífico o el secuestro del zuclomifeno. Así, es posible que quede parte de la droga activa en el cuerpo durante el principio del embarazo en mujeres que conciban en el ciclo menstrual durante el tratamiento con clomifeno. En los ensayos clínicos: Durante las investigaciones clínicas, 7578 pacientes recibieron clomifeno, algunas de las cuales tenían impedimentos para la ovulación que incluían disfunciones ovulatorias (**ver INDICACIONES**). En dichos ensayos clínicos el tratamiento fue exitoso, es decir se logró el embarazo en aproximadamente el 30% de las pacientes. Durante el período de ensayo clínico se informaron en total 2635 embarazos. Sólo se tuvo información sobre los resultados de dichos embarazos en 2369 casos. La Tabla 1 resume el resultado de dichos casos. La incidencia de embarazos múltiples entre los embarazos informados fue del 7,98%; 6,98% embarazos dobles, 0,3% embarazos triples; 0,3% embarazos cuádruples y 0,1% embarazos quintuples. De los embarazos dobles respecto de los que se contó con información suficiente, la proporción de gemelos monocigóticos y dicigóticos fue aproximadamente 1:5. En la Tabla 2 se detalla el índice de supervivencia de los partos múltiples. Una vez concluidos los ensayos clínicos originarios se informó el nacimiento de seis gemelos, ninguno de los cuales sobrevivió (cada uno pesaba menos de 400 g) aunque todos tenían un aspecto normal.



Laboratorios Bernabé

Tabla 1. Resultado de los Embarazos Informados en los Ensayos Clínicos (

Resultado	Número total de embarazos	Índice de Supervivencia
Pérdida del embarazo		
Abortos espontáneos	483*	
Partos de fetos muertos	24	
Nacimientos con vida		
Nacimientos simples	1697	98,16%**
Nacimientos múltiples	165	83,26%**

*Incluye 28 embarazos ectópicos, 4 molas hidatiformes y 1 feto papiráceo.

**Indica el porcentaje de criaturas sobrevivientes de estos embarazos. La supervivencia de los niños nacidos de embarazos múltiples, incluidos los abortos espontáneos, los partos de vidas y las muertes neonatales es del 73%.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Consideraciones generales

El tratamiento de las pacientes candidatas a recibir tratamiento con clomifeno debe ser supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de trastornos ginecoendócrinos. Sólo después de una minuciosa evaluación diagnóstica se podrán considerar a las pacientes aptas para el tratamiento con clomifeno (**Ver INDICACIONES**). El plan terapéutico deberá ser delineado con anterioridad. Se deben excluir adecuadamente antes de comenzar el tratamiento los impedimentos para alcanzar el objetivo terapéutico. El objetivo terapéutico deberá ser evaluado en función de los riesgos potenciales y se lo deberá discutir con la paciente y otras personas involucradas en el logro del embarazo. La ovulación debería producirse dentro de los 5-10 días del tratamiento con clomifeno. Deberá programarse el momento de mantener relaciones sexuales, de modo que coincida con el momento en que se prevé la ovulación. Durante este período puede ser pertinente realizar pruebas para determinar la ovulación. El tratamiento de la paciente deberá comenzar con una dosis baja de 50 mg diarios (1 comprimido) durante 5 días. La dosis sólo deberá aumentarse en pacientes que no ovulen como consecuencia de los 50 mg cíclicos de clomifeno. Se recomienda una dosis baja o una duración reducida del curso del tratamiento, especialmente si se sospecha una inusual sensibilidad a la gonadotropina pituitaria, por ejemplo en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (**Ver ADVERTENCIAS**). El Síndrome de hiperestimulación ovárica). Entre cada ciclo del tratamiento se



Laboratorios Bernabé

evaluar a la paciente para descartar la posibilidad de embarazo, agrandamiento de la matriz y formación de quistes ováricos. Si se planifica la hemorragia inducida por la progesterona se produce una hemorragia uterina espontánea antes del tratamiento, el régimen de 100 mg diarios durante 5 días deberá iniciarse alrededor del quinto día del ciclo. El tratamiento podrá comenzar en cualquier momento en aquellas pacientes que no hayan tenido hemorragias uterinas recientes. Cuando utilizando esta dosis se produce la ovulación se considera ventajoso incrementar la dosis en los posteriores ciclos del tratamiento. Si se produjera la ovulación al término del primer ciclo del tratamiento, se deberá administrar un segundo ciclo de 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg como dosis única) durante 5 días. Este ciclo puede comenzar a los 30 días del anterior, pero se debe tener precaución para descartar el embarazo. No se recomienda aumentar la duración del tratamiento por encima de 100 mg/día durante 5 días. La mayoría de las pacientes que van a ovular lo harán después del primer ciclo del tratamiento. Si se produce la ovulación al término de tres ciclos de tratamiento no se recomienda continuar con otros ciclos de tratamiento con clomifeno y se sugiere volver a evaluar a la paciente. Si se producen tres respuestas ovulatorias, pero no se logra el embarazo, no se recomienda continuar con el tratamiento. Si no se produce la menstruación después de una respuesta ovulatoria se deberá volver a evaluar a la paciente. No se recomienda una terapia prolongada que se extienda durante un total de aproximadamente 6 ciclos (ver PRECAUCIONES).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad: El clomifeno está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a alguna de sus componentes o a alguna de sus alergias conocidas al citrato de clomifeno o a alguno de sus ingredientes.

Embarazo: El clomifeno no debe administrarse durante el embarazo. El clomifeno puede provocar daño fetal en animales (ver **Fetotoxicidad en animales**). Si bien no se han establecido evidencias de un efecto nocivo del tratamiento con clomifeno sobre el ser humano, se han informado anomalías de nacimiento durante los estudios clínicos. La incidencia dentro del rango informado para la población general (ver **Anomalías Neonatales y Mortalidad: EFECTOS ADVERSOS**). A fin de evitar la administración inadvertida de clomifeno durante el embarazo se deberán realizar los análisis durante el ciclo de tratamiento a fin de determinar si se produce la ovulación. En cada ciclo del tratamiento se deberá evaluar cuidadosamente a la paciente para descartar la posibilidad de embarazo, agrandamiento ovárico o formación de quiste ovárico.



Laboratorios Bernabé

siguiente ciclo de tratamiento con clomifeno deberá suspenderse hasta tanto se hayan excluido dichas condiciones.

Anomalías Fetales/Neonatales y Mortalidad: En los ensayos clínicos se ha informado en consecuencia de embarazos posteriores a la inducción de la ovulación con clomifeno que se han informado las siguientes anomalías fetales. Cada una de las mismas se ha informado con una incidencia <1% (los casos están enumerados en orden de frecuencia decreciente): Lesiones congénitas de la cabeza, síndrome de Down, pie zamborco, hernias intestinales congénitas, hipospadias, microencefalia, labio leporino y paladar hendido, cadera congénita, hemangioma, testículos no descendidos, polidactilia, gemelos siameses, malformación teratomatosa, ductus arterioso manifiesto, amaurosis, fistula arterial, hernia inguinal, hernia umbilical, sindactilia, pecho excavado, miopatía, quiste en el cuero cabelludo, onfalocelo, espina bífida oculta, ictiosis, y frenillo palmar persistente. También se han informado casos de muerte neonatal y fetal/nacimiento sin vida de criaturas con defectos congénitos con una incidencia de 1% a 2%. La incidencia general de las anomalías congénitas informadas en relación con el tratamiento asociado con el tratamiento con clomifeno de la madre durante los ensayos clínicos se ubicó dentro del rango de las incidencias que se han informado para la población general. Además, se han recibido informes de casos de anomalías durante el embarazo posterior a la comercialización de clomifeno (**Ver REACCIONES ADVERSAS**).

Fetotoxicidad animal: La administración de citrato de clomifeno por vía oral a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis de 1-2 mg/kg/día dio origen a fetos edematosos con hidramnios y con costillas ondeadas y otras alteraciones temporarias. Dosis de 8 mg/kg/día y mayores también provocaron un mayor número de reabsorciones y fetos muertos, distocia y demora en el parto a la vez que dosis de 2 mg/kg/día originaron un incremento de la mortalidad materna. Dosis únicas de 80 mg/kg causaron cataratas en el feto mientras que dosis de 80 mg/kg provocaron un parto prematuro y fisurado. Después de la inyección de 2 mg/kg de citrato de clomifeno a ratas preñadas durante la preñez, las crías presentaron modificaciones metaplásicas de la mucosa del reproductor. Los ratones recién nacidos a los que se les inyectó durante los primeros días de vida también desarrollaron alteraciones metaplásicas en la mucosa uterina, apertura vaginal prematura y ovarios anovulatorios. Estos hallazgos son similares al comportamiento reproductor anormal y a la esterilidad descritos con otros estrógenos anti estrógenos. En los conejos se observaron alteraciones óseas temporarias en los recién nacidos de madres a las que se le habían administrado dosis por vía oral de



Laboratorios Bernabó

mg/kg/día durante la preñez, pero no así cuando a las madres se les administró de 8 mg/kg/día. En estos estudios no se observaron malformaciones permanentes en crías de las monas Rhesus a las que se les habían administrado dosis por vía oral de hasta 4,5 mg/kg/día durante diversos períodos de la preñez no presentaron anomalías.

Enfermedad hepática: El tratamiento con clomifeno está contraindicado en pacientes que padecen enfermedades hepáticas o que tienen antecedentes de disfunción hepática.

INDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Sangrado uterino anormal: El clomifeno está contraindicado en pacientes con sangrado uterino anormal de origen indeterminado (**Ver INDICACIONES**).

Quistes ováricos: El clomifeno está contraindicado en pacientes con quistes ováricos de gran tamaño o agrandamiento no provocado por el síndrome de ovario poliquístico (**Ver INDICACIONES y PRECAUCIONES**).

Otros: El clomifeno está contraindicado en pacientes con disfunción tiroidea o síndrome de hipotiroidismo no controlada o que presenten lesiones intracraneanas orgánicas tales como tumor hipofisario (**Ver INDICACIONES**).

ADVERTENCIAS:

Síntomas visuales

Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con clomifeno ocasionalmente pueden presentarse síntomas de visión borrosa y otros trastornos de la visión (por ejemplo, escotoma centelleante). Las incidencias de estos síntomas aumentan con el aumento de la dosis total o de la duración del tratamiento y éstos suelen desaparecer al cabo de unos días o semanas de la interrupción del tratamiento con clomifeno. Se debe informar a las pacientes que estos síntomas visuales pueden hacer que la conducción de vehículos o la operación de maquinarias sean más peligrosas que lo habitual, particularmente en condiciones de iluminación variable. Aparentemente los síntomas visuales deben a la intensificación y a la prolongación de las imágenes consecutivas. Los síntomas suelen aparecer o acentuarse con la exposición a una luz brillante. Si bien en algunos casos la agudeza visual no se ha visto afectada, un paciente del grupo de estudio que recibió 150 mg de clomifeno por día presentó visión borrosa al 7º día de tratamiento la cual tuvo un carácter progresivo hasta llegar a una disminución severa de la agudeza visual al 10º día. No se observó ninguna otra anomalía y la agudeza visual se normalizó al 3er día después de la interrupción del tratamiento. También se han informado casos de escotoma y de alteraciones de la función de células retinales reportados por oftalmólogos.



Laboratorios Bernabó

definidas (electroretinografía). Una paciente durante los estudios clínicos fosfeno y escotoma durante un tratamiento prolongado con clomifeno, le desaparecieron a los 32 días de suspender el tratamiento. La investigación posteriores a la comercialización respecto de efectos adversos también ha revelado signos y síntomas visuales durante el tratamiento con clomifeno (**Ver REACCIONES ADVERSAS**). Si bien aún no se comprende la etiología de estos síntomas, las mujeres que presenten algún síntoma visual deberían suspender el tratamiento y someterse de inmediato a una evaluación oftalmológica completa.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

Se han informado casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) en mujeres sometidas a tratamiento con citrato de clomifeno para inducir la ovulación. En algunos casos el SHEO se produjo después del uso cíclico de citrato de clomifeno o cuando se empleó concomitantemente con gonadotrofinas. En asociación con el SHEO se han informado casos de anomalías transitorias en los análisis de función hepática que pueden estar acompañados por cambios morfológicos en la biopsia hepática. El SHEO es un evento médico diferente del agrandamiento ovárico sin complicaciones. Los signos clínicos de este síndrome en los casos severos pueden incluirse agrandamiento ovárico de significación, síntomas gastrointestinales, ascitis, disnea, oliguria, derrame pleural. Además, se han informado los siguientes síntomas asociados a este síndrome: efusión pericárdica, anasarca, hidrotórax, abdomen agudo, hipotensión, insuficiencia renal, edema pulmonar, hemorragia intraperitoneal y ovárica, trombosis venosa, torsión ovárica y malestar respiratorio agudo. Los primeros síntomas que aparecen con la presencia del SHEO son dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, aumento de peso. Pueden asimismo observarse niveles elevados de esteroides y otros diversos grados de falta de balance de electrolitos, hipovolemia, hemoconcentración e hipoproteinemia. Se han producido casos de muerte provocada por hipovolémico, hemoconcentración o tromboembolia. Debido a la fragilidad de los ovarios agrandados, el examen abdominal y el examen pélvico deberán realizarse de manera muy cuidadosa. Si se concreta la concepción, se puede producir la rápida progresión hasta alcanzar la forma severa del síndrome. Para minimizar el riesgo asociado al agrandamiento ovárico anormal ocasional asociado a la terapia con clomifeno, se debe emplear la mínima dosis requerida para alcanzar los resultados clínicos esperados. El agrandamiento máximo del ovario, sea fisiológico o anormal puede producirse incluso después de varios días de suspender la dosis recomendada de clomifeno.



Laboratorios Bernabé

pacientes con síndrome de ovario poliquístico que normalmente son insensibles a la gonadotropina pueden tener una respuesta exagerada a las dosis usuales de clomifeno. Por lo tanto, el tratamiento de pacientes con síndrome de ovario poliquístico debe comenzar con la mínima dosis recomendada y el primer ciclo del tratamiento debe ser el más breve posible (**Ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Si se produce el agrandamiento del ovario no se deberá continuar con el tratamiento con clomifeno hasta tanto los ovarios recuperen el tamaño que tenían antes del tratamiento. Si se produce un agrandamiento del ovario se deberá reducir la dosis del siguiente curso de tratamiento. El agrandamiento del ovario y la formación de quistes asociados con el tratamiento con clomifeno normalmente se resuelve espontáneamente pocos días o semanas después de la suspensión del tratamiento. En estos casos el beneficio potencial de un tratamiento posterior con clomifeno debería ser mayor que los riesgos. A menos que exista la indicación de laparotomía, dicho agrandamiento quístico siempre deberá tratarse de manera conservadora. No se ha determinado la existencia de una relación causal entre la hiperestimulación ovárica y el cáncer de ovario. No obstante, como se ha sugerido una correlación entre el cáncer de ovario y la nuliparidad, la infertilidad y la edad, si la hiperestimulación ovárica no remiten espontáneamente se deberá realizar una evaluación exhaustiva para descartar la presencia de neoplasia ovárica.

PRECAUCIONES:

Generales: Se deberá tener precaución en la selección de candidatas para el tratamiento con clomifeno. Es necesario realizar un examen pélvico antes del tratamiento y al inicio de cada curso posterior de tratamiento con clomifeno (**Ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**). Antes de iniciar el tratamiento se deberá explicar a la paciente el objeto y los riesgos del tratamiento con clomifeno. Se debe dejar en claro que el objetivo del tratamiento con clomifeno es la ovulación para el posterior embarazo. Se deberá asesorar a la paciente en particular respecto de los siguientes riesgos potenciales:

Síntomas visuales: Se les deberá informar que ocasionalmente podrían ser afectados por visión borrosa u otros síntomas visuales durante el tratamiento con clomifeno o poco tiempo después del mismo. Se deberá informar a las pacientes que estos síntomas pueden hacer que la conducción de vehículos o la operación de maquinarias sean actividades peligrosas que lo habitual, en particular en condiciones de iluminación variable. (**Ver ADVERTENCIAS**). Se le deberá solicitar a la paciente que informe de inmediato cualquier síntoma visual que experimente.



Laboratorios Barnabó

médico todo síntoma visual inusual que pudiera sentir. Si la paciente tiene algún síntoma visual se deberá suspender el tratamiento y se deberá realizar una evaluación oftalmológica completa.

Dolor o distensión abdominal/pélvica: Durante el tratamiento con clomifeno después del mismo puede producirse un agrandamiento ovárico. A fin de minimizar los riesgos asociados al agrandamiento ovárico, se le deberá solicitar a la paciente que informe al médico todo dolor abdominal o pélvico, aumento de peso, malestar o cambios que pudiera sentir después de tomar clomifeno (**Ver ADVERTENCIAS**).

Embarazo múltiple: Se deberá informar a la paciente que existe una mayor probabilidad de embarazo múltiple, incluso de embarazo tubario bilateral y de embarazo intrauterino coexistentes cuando la concepción se produce en relación con el tratamiento con clomifeno. Se deberá explicar las potenciales complicaciones y los riesgos de un embarazo múltiple.

Embarazo, pérdida del embarazo y anomalías congénitas: El médico deberá evaluar el riesgo que implica cualquier embarazo, ya sea producido mediante inducción de ovulación con la ayuda de clomifeno o naturalmente. Se deberá informar a la paciente a la cual se tratará con clomifeno que los riesgos se incrementan cuando existen ciertas características o condiciones de cualquier mujer embarazada, es decir, edad de la madre, edad del hombre, antecedentes de abortos espontáneos, genotipo Rh, antecedentes de anomalías menstruales, antecedentes de infertilidad, enfermedades crónicas orgánicas, diabetes, exposición a agentes infecciosos tales como rubeola, antecedentes de enfermedades familiares de anomalías congénitas. En base a la evaluación de la paciente será necesario procurar asesoramiento genético. La incidencia general de casos de anomalías congénitas que se han informado en relación con embarazos asociados al tratamiento materno con clomifeno durante los estudios de investigación estuvo comprendida dentro del rango de las referencias publicadas que se han informado para la población general (**Ver CONTRAINDICACIONES: Embarazo**). Durante la investigación se tuvo experiencia de pacientes con embarazo conocido (Tabla 1) revela un índice de abortos espontáneos del 20,4% y el índice de nacimiento de fetos muertos del 1,4%. (**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES**).

Interacciones medicamentosas

No se han documentado interacciones medicamentosas con el clomifeno.



Laboratorios Bernabó

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo con animales que evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico del citrato de clomifeno. La administración por vía oral de clomifeno a ratas macho a dosis de 0,3 o 1 mg/kg, causó un deterioro de la fertilidad mientras, que dosis más elevadas causaron un deterioro temporal. Dosis orales de 0,1 mg/kg/día administradas a ratas hembra intervinieron temporalmente el patrón de frotis vaginal cíclico normal y evitaron la concepción. Dosis de 0,3 mg/kg/día redujeron levemente el número de óvulos ovulados y de cuervos, mientras que 3 mg/kg/día inhibieron la ovulación.

Embarazo (Ver CONTRAINDICACIONES).

Lactancia Se desconoce si el clomifeno se excreta en la leche humana. Debido que muchas drogas se excretan en la leche humana, se deberá tener precaución al administrar clomifeno a mujeres en período de lactancia. En algunas pacientes el clomifeno puede reducir la secreción de leche.

Cáncer de ovario: El uso prolongado de citrato de clomifeno en comprimidos puede aumentar el riesgo de tumores ováricos limítrofes e invasores (Ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS:

Efectos adversos observados en los ensayos clínicos

El clomifeno a las dosis recomendadas suele ser bien tolerado. Los efectos adversos normalmente informados han sido leves y transitorios y la mayoría de ellos se resolvieron inmediatamente después de la interrupción del tratamiento. En la Tabla 2 se observaron experiencias adversas que informaron las pacientes tratadas con citrato de clomifeno durante los estudios clínicos.



Laboratorios Bernabó

Tabla 2. Incidencia de efectos adversos en los Estudios Clínicos > 1 % (n=8)

Efecto adverso
Agrandamiento ovárico
Enrojecimiento vasomotor
Malestar / distensión / hinchazón abdominal / pélvica
Náuseas y vómitos
Malestar mamario
Síntomas visuales: visión borrosa, visión de luces, ondas, quejas por motivos oculares no especificados, fotofobia, diplopía, escotoma, fosfeno
Cefalea
Sangrado uterino anormal
Pequeñas hemorragias intermenstruales, menorragia

* Incluye 498 pacientes cuyos informes pueden haber sido duplicados en los totales pudieron distinguirse como tales. Excluye a 47 pacientes que no informaron los síntomas.

En un porcentaje menor al 1% se han informado los siguientes efectos adversos en los ensayos clínicos: Abdomen agudo, aumento del apetito, constipación, dermatitis rash, depresión, diarrea, mareos, fatiga, pérdida/caída del cabello, incremento de la frecuencia/volumen urinario, insomnio, tensión nerviosa, sequedad vaginal, aumento/pérdida de peso. Las pacientes sometidas a tratamiento con clomifeno presentaron una elevación en los niveles séricos de desmosterol. Esto probablemente deba a una directa interferencia con la síntesis del colesterol. Sin embargo, los niveles séricos de las pacientes que recibieron la dosis recomendada de clomifeno no mostraron alteraciones de significación. Con escasa frecuencia se han informado casos de quistes de ovario en pacientes que hubieran recibido drogas para la fertilidad. La infertilidad es un factor de riesgo primario del cáncer de ovario; no obstante, los datos epidemiológicos sugieren que el uso prolongado de clomifeno puede incrementar el riesgo de tumores ováricos limítrofes o invasores.

Efectos adversos informados con posterioridad a la comercialización

Se han informado espontáneamente las siguientes experiencias adversas relacionadas con el clomifeno: Se desconoce la relación de causa y efecto entre los siguientes efectos y la administración de clomifeno.

Dermatológicos: Acné, reacción alérgica, eritema, eritema multiforme, eritema hipertricosis, prurito.



Laboratorios Bernabó

Sistema nervioso central: Cefalea, migraña, parestesia, convulsiones, cerebrovascular, síncope.

Efectos psiquiátricos: Ansiedad, irritabilidad, ciclotimia, psicosis.

Trastornos visuales: Acomodación anormal, cataratas, dolor ocular, edema neuritis óptica, fotsia, desprendimiento vítreo posterior, hemorragia retinal, retinal, espasmo vascular retinal, pérdida temporaria de la visión.

Cardiovasculares: Arritmia, dolor de pecho, edema, hipertensión, palpitaciones, embolia pulmonar, falta de aire, taquicardia, tromboflebitis.

Músculo-esqueléticos: Artralgia, dolor de espalda, mialgia.

Hepáticos: Aumento de las transaminasas, hepatitis.

Neoplasias: Hígado (hemangiosarcoma hepático, adenoma de células carcinoma hepatocelular); mamas (enfermedad fibroquística, carcinoma de endometrio (carcinoma de endometrio); sistema nervioso (astrocitoma, tumor prolactinoma, neurofibromatosis, glioblastoma, absceso cerebral multiforme (luteoma del embarazo, quiste dermoideo de ovario, carcinoma de ovario); trom (mola hidatiforme, coriocarcinoma); otros (melanoma, mieloma, quistes carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin, carcinoma de lengua; carcinoma vejiga) y neoplasias en la descendencia (tumor neuroectodérmico, tumor hepatoblastoma, leucemia linfocítica).

Genitourinarios: Endometriosis, quiste ovárico (el agrandamiento ovárico o podrían verse complicados por la torsión anexal), hemorragia ovárica, embarazo hemorragia uterina.

Cuerpo en general: Fiebre, tinnitus, debilidad.

Otros: Leucocitosis, trastorno tiroideo.

Anomalías fetales/neonatales: También se han informado las siguientes fetales durante el seguimiento posterior a la comercialización: retraso en el desarrollo óseo anormal incluidas malformaciones esqueléticas del cráneo, rod nasales, mandíbulas, manos, extremidades (ectromelia incluida amelia, he focomelia), pies y articulaciones, malformaciones tisulares incluido falta de anal, fístula traqueoesofágica, hernia diafragmática, agenesia renal, disc malformaciones del ojo y lente (cataratas), oídos, pulmones, corazón (defecto ventricular y tetralogía de Fallot) y genitalia; enanismo, sordera, retard alteraciones cromosómicas, y defectos del tubo neural (inclusó anencefalia).



Laboratorios Bernabó

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA No se han informado datos resp
tolerancia, abuso o dependencia relacionados con el clomifeno.

SOBREDOSIS:

Signos y síntomas: No se han informado los efectos tóxicos que acomp
sobredosis aguda de clomifeno. Los signos y síntomas de la sobredosis como
del uso de una dosis superior a la recomendada durante el tratamiento con
incluyen náuseas, vómitos, enrojecimiento vasomotor, visión borrosa, visión c
escotoma, agrandamiento ovárico con dolor pélvico o abdomi

CONTRAINDICACIONES: Quiste ovárico).

DL₅₀ oral: La DL₅₀ oral aguda del clomifeno es de 1700 mg/kg en ratones y de 5
en ratas. Se desconoce la dosis tóxica en seres humanos.

Diálisis: Se desconoce si el clomifeno es dializable.

Tratamiento: En caso de sobredosis, se deberán adoptar las medidas d
apropiadas además de la descontaminación gastrointestinal.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospita

más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACION: Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40,
comprimidos. En cuanto a los envases conteniendo 70, 80, 90 100, 200, 5
comprimidos serán de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONDICIONES DE CONSERVACION y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y 30

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



Laboratorios Bernabó

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Dr. Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

Fecha de última revisión: / /

Elaborado y/o acondicionado en: Austria Norte 1277, CP1617, Tigre, Pro

Buenos Aires.



LOPEZ GONZALEZ Vicente
CUIL 20113869950



firma

Digit

CARPANI Luis Matías



LIM
CUIL

el Rodolfo
932

Proyecto de rótulos - primario (*Blister*)

CLOMIFEM
CLOMIFENO CITRATO 50 mg

Vencimiento:

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.



firma
Digital

CARPANI LOPEZ
LOPEZ GONZALEZ Vicente
CUIL 20113869950



LIME
CUIL

Rodolfo
32



Laboratorios Bernabó

Proyecto de rótulo estuche - *secundario*
Industria Argentina

Contenido: 7
Venta

CLOMIFEM
CLOMIFENO CITRATO 50 mg
Comprimidos
Vencimiento

Composición:

Cada comprimido contiene:

Citrato de Clomifeno 50,00 mg

Excipientes: c.s

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original, en lugar seco a una temperatura entre 15 y

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

LABORATORIOS BERNABÓ S.A.

Terrada 2346

C1416ARZ - CABA

Tel.: 4501-3278/79

Director Técnico: Vicente López González, Farmacéutico.

www.laboratoriosbernabo.com

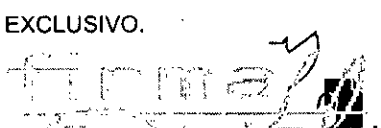
Elaborado y/o acondicionado en: Austria Norte 1277, CP1617, Tigre, Provincia de Buenos Aires.

NOTA: Este texto repite en los envases con 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50 y 60 comprimidos, y en los envases conteniendo 70, 80, 90, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos será el mismo.

HOSPITAL EXCLUSIVO.



CARPANI Luis Matías



LOPEZ GONZALEZ Vicente
CUIL 20113869950



LIMITE
CUIL

El Rodolfo
932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio
de Salud

Ministerio de
Trabajo y Seguridad Social

Agosto de 2020

DISPOSICIÓN N° 5742

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

CERTIFICADO N° 59264

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000307-19-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

CLOMIFENO CITRATO 50 mg - COMPRIMIDO

Troqueles

66232



SIER
CUIL

Dr. Daniel
85

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede
Av. de N
(C1084AA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio
Presid

Desarrollo Social
Nación

Buenos Aires, 10 DE AGOS

0.-

DISPOSICIÓN N° 5742

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REG DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (R

CERTIFICADO N° 59264

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de M...cos,
Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se... la
inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM),...evo
producto con los siguientes datos identificatorios característicos

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS BERNABO S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6556

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CLOMIFEM

Nombre Genérico (IFA/s): CLOMIFENO CITRATO

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacé

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

(C1



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio
Presid

Desarrollo Social
de la Nación

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

CLOMIFENO CITRATO 50 mg

Excipiente (s)

CELULOSA 47,65 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,7 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 200 mcg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 142,95 mg NÚCLEO 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 7, 10
COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 7, 10, 20, 28,
30, 40, 50 Y 60 COMPRIMIDOS. EN CUANTO A LOS ENVASES CONTENIENDO 70,
80, 90 100, 200, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SERÁN DE USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Presentaciones: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 70 DE USO HOSPITALARIO, 80 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 0° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio
Presid

Desarrollo Social
de la Nación

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G03GB02

Acción terapéutica: Estimulante de la ovulación.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: El clomifeno está indicado para el tratamiento de mujeres que deseen quedar embarazadas. Se debe descartar los impedimentos para quedar embarazada o bien se los debe tratar antes de comenzar el tratamiento con clomifeno. Entre las pacientes que tienen mayor probabilidad de éxito con el tratamiento con clomifeno se encuentran aquellas que padecen de síndrome de ovario poliquístico, síndrome de hiperandrogenismo, galactorrea, amenorrea psicogénica, amenorrea post-administración de anticonceptivos orales y ciertos casos de amenorrea secundaria o funcional indeterminada. En estos casos es importante programar la frecuencia de las relaciones sexuales en función de la ovulación. Un gráfico de la temperatura corporal basal y otras pruebas apropiadas pueden ayudar a la paciente a determinar si se ha producido la ovulación. Una vez que se ha confirmado la ovulación, cada ciclo de tratamiento de clomifeno debe comenzar el quinto día del ciclo. No se recomienda el tratamiento cíclico por un término total superior a los seis ciclos aproximadamente (incluyendo los ciclos ovulatorios). El clomifeno está únicamente indicado para las pacientes con disfunción ovulatoria comprobada que cumplen con las siguientes condiciones. 1. Pacientes que no estén embarazadas. 2. Pacientes que no tengan antecedentes de cáncer, salvo cáncer de mama, salvo que el médico tratante lo indique. El clomifeno no debe ser utilizado en pacientes con agrandamiento uterino, salvo que el médico tratante lo indique. 3. Pacientes que no presenten sangrado vaginal anormal. Si observan sangrado vaginal anormal, la paciente deberá ser evaluada cuidadosamente para descartar la presencia de lesiones neoplásicas. 4. Pacientes con función hepática normal.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

(C1

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRIA PHARMA S.A.	3821/13	AUSTRIA NORTE 1277	BARRIO TRONCADO, TALAFUE, BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRIA PHARMA S.A.	3821/13	AUSTRIA NORTE 1277	BARRIO TRONCADO, TALAFUE, BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRIA PHARMA S.A.	3821/13	AUSTRIA NORTE 1277	BARRIO TRONCADO, TALAFUE, BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BERNABO S.A.	2636/19	(RN85) RN8, COLECTORA PILAR SUR Nº3863, ESQ. BRASIL	TORTUGAS, BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir del día del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000307-19-7

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio
Presidencia

Desarrollo Social
y Trabajo
de la Nación

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseiros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 251
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede
Av. de Ma...
(C1084AAD)