



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-2948-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Abril de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000170-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000170-18-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal 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 pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo 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 solicitada.

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 MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.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 DRACAREN y nombre/s genérico/s SORAFENIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 29/03/2021 12:30:17, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 29/03/2021 12:30:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 23/05/2018 09:41:38, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 14/11/2019 11:11:03 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 29/03/2021 12:30:17 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000170-18-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.04.21 11:32:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 112 comprimidos recubiertos.

DRACAREN

SORAFENIB 200 mg

Comprimidos recubiertos

Uso oral

Venta bajo receta archivada

Lote - Vencimiento

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Tosilato de sorafenib 274,0 mg (equivalente a 200 mg de sorafenib)

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina, Oxido de hierro rojo

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Gabriel Saez

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

1619 – Garín – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Nota: Este texto se repite en los envases conteniendo 504 y 1008 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

DRACAREN

SORAFENIB 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: oral

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO, PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido de prospecto

- 1.-Qué es Dracaren y para qué se utiliza
- 2.-Qué necesita saber antes de que empezar a tomar Dracaren
- 3.-Cómo tomar Dracaren
- 4.-Posibles efectos adversos
- 5.-Conservación de Dracaren
- 6.-Contenido del envase e información adicional

1.-Qué es Dracaren y para que se utiliza

El principio activo de Dracaren es Sorafenib.

Sorafenib se utiliza en el tratamiento de cáncer hepático (*carcinoma hepatocelular*).

Sorafenib también se utiliza en el tratamiento de cáncer renal en estadio avanzado (*carcinoma de células renales avanzado*) cuando el tratamiento estándar no ha servido para frenar su enfermedad o es considerado inapropiado.

Sorafenib se utiliza en el tratamiento de cáncer de tiroides (*carcinoma diferenciado de tiroides*).

2.-Qué necesita saber antes de que empezar a tomar Dracaren

No tome Dracaren

Si es alérgico (hipersensible) a Sorafenib o a cualquiera de los demás sus componentes indicados en la composición del medicamento (incluidos en sección 6)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar sorafenib.

Tenga especial cuidado:

-Si experimenta problemas cutáneos. Sorafenib puede dar lugar a exantemas y reacciones cutáneas, en especial en manos y pies. Su médico puede normalmente tratar estas afecciones. En caso contrario, su médico puede interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.

-Si padece hipertensión. Sorafenib puede aumentar la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial y le administraría un medicamento para tratar la hipertensión.

-Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o undesgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

-Si padece diabetes. Deben controlarse regularmente los niveles de azúcar en sangre en los pacientesdiabéticos con el fin de evaluar si la dosis del medicamento antidiabético necesita ajustarse para minimizar el riesgo de disminución de los niveles de azúcar en sangre.

-Si padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona. El tratamiento con Sorafenib puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragias. Si está tomando warfarina o fenprocumona, medicamentos que fluidifican la sangre para prevenir la formación de coágulos en la sangre, puede tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias.

-Si padece dolores torácicos o problemas cardíacos. Su médico decidirá si interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.

-Si padece un trastorno del corazón, como una señal eléctrica anormal denominada “prolongación del intervalo QT”.

-Si va a someterse a una intervención quirúrgica o si ha sido sometido recientemente a cirugía. Sorafenib puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con Sorafenib si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuando volver a reiniciar el tratamiento con Sorafenib.

-Si está tomando irinotecan o docetaxel, que también son medicamentos anticancerígenos. Sorafenib puede incrementar los efectos y, en particular, los efectos adversos de estos

medicamentos.

-Si está tomando neomicina u otros antibióticos. El efecto de Sorafenib puede disminuir.

-Si tiene insuficiencia hepática grave. Puede experimentar efectos adversos más graves cuando toma este medicamento.

-Si tiene insuficiencia renal. Su médico le controlará el equilibrio de líquidos y electrolitos.

-Fertilidad. Sorafenib puede reducir la fertilidad masculina y femenina. Si es su caso, consulte a su médico.

-Durante el tratamiento pueden producirse **orificios en las paredes del intestino** (perforación gastrointestinal) (ver Posibles efectos adversos). En este caso su médico interrumpirá el tratamiento.

-Si tiene cáncer de tiroides. Su médico controlará las concentraciones sanguíneas de calcio y hormonas tiroideas.

Consulte con su médico, si alguno de estos aspectos le afectan a usted. Puede ser necesario efectuar un tratamiento de los mismos o su médico puede decidir que ha de modificar su dosis de Sorafenib o interrumpir completamente el tratamiento (ver también Posibles efectos adversos).

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Todavía no se han realizado pruebas con Sorafenib a niños y adolescentes.

TOMA DE DRACAREN CON OTROS MEDICAMENTOS

Algunos medicamentos influyen en Sorafenib o pueden verse afectados por el mismo. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquiera de los medicamentos referenciados en la siguiente lista o cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta:

-Rifampicina, neomicina u otros medicamentos utilizados para tratar infecciones (antibióticos)

-Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un tratamiento a base de plantas medicinales para la depresión

-Fenitoína, carbamacepina o fenobarbital, tratamientos para la epilepsia y otras patologías

-Dexametasona, un corticosteroide utilizado en diferentes patologías

- Warfarina o fenprocumona, anticoagulantes utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre
- Doxorubicina, capecitabina, docetaxel, paclitaxel e irinotecan, que son tratamientos contra el cáncer
- Digoxina, un tratamiento para la insuficiencia cardiaca leve o moderada

Embarazo y lactancia

Evite quedarse embarazada mientras está en tratamiento con sorafenib . Si puede quedarse embarazada utilice un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento. Si se queda embarazada mientras está siendo tratada con sorafenib, informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.

No debe dar el pecho durante el tratamiento con sorafenib, ya que este medicamento puede interferir con el crecimiento y el desarrollo de su bebé.

Conducción y uso de máquinas

No existen evidencias de que sorafenib pueda afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3.-Cómo tomar Dracaren

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada de Dracaren en adultos es de dos comprimidos de 200 mg, dos veces al día. Esto equivale a una dosis diaria de 800 mg o cuatro comprimidos al día.

Los comprimidos de Dracaren deben tomarse con un vaso de agua fuera de las comidas, o con una comida pobre o moderada en grasas. No tome este medicamento con una comida rica en grasas, ya que esto reduce la eficacia de Dracaren. Si tiene intención de comer una comida rica en grasas, debe tomar los comprimidos de Dracaren al menos 1 hora antes o 2 horas después de la misma.

Es importante tomar este medicamento a la misma hora cada día para que haya una cantidad estable de medicación en el torrente sanguíneo.

Normalmente, continuará con la toma de este medicamento mientras le aporte beneficios clínicos y no sufra efectos adversos inaceptables.

Si olvidó tomar Dracaren

Si ha omitido una dosis, tómela lo antes posible. Si ya se acerca el momento de tomar la siguiente dosis, omita la perdida y continúe con toda normalidad. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si toma más Dracaren del que debe

Consulte inmediatamente con su médico si usted (o cualquier otra persona) ha tomado una dosis superior a la prescrita. Tomar demasiado **Sorafenib** aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos o que éstos sean más graves, en especial **diarrea o problemas cutáneos**, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

4.-POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento puede también afectar a algunos resultados analíticos.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Diarrea
- sensación de mareo (nausea)
- sentirse débil o cansado (fatiga)
- dolor (incluyendo dolor de boca, dolor abdominal, dolor de cabeza, dolor de huesos, dolor tumoral)
- caída de pelo (alopecia)
- palmas y plantas de los pies enrojecidas o dolorosas (reacción cutánea mano-pie)
- picor o erupción
- vómitos
- sangrado (incluyendo hemorragia en el cerebro, pared intestinal y tracto respiratorio,

hemorragia)

- presión arterial alta, o aumento de la presión arterial (hipertensión)
- infecciones
- pérdida de apetito (anorexia)
- estreñimiento
- dolor articular (artralgia)
- fiebre
- pérdida de peso
- piel seca

Frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- enfermedad tipo gripal
- indigestión (dispepsia)
- dificultad para tragar (disfagia)
- boca seca o inflamada, dolor en la lengua (estomatitis e inflamación de la mucosa)
- niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia)
- niveles bajos de potasio en sangre (hipopotasemia)
- niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia)
- dolor muscular (mialgia)
- alteraciones de la sensibilidad en los dedos de la mano y de los pies, incluyendo hormigueo o adormecimiento (neuropatía sensorial periférica)
- depresión
- problemas de erección (impotencia)
- alteración de la voz (disfonía)
- acné
- piel inflamada, seca o escamosa que se descama (dermatitis, descamación de la piel)
- insuficiencia cardíaca
- ataque cardíaco (infarto de miocardio) y dolor en el pecho
- acúfenos (ruidos en el oído)
- insuficiencia renal
- niveles anormalmente altos de proteínas en la orina (proteinuria)
- debilidad general o pérdida de fuerza (astenia)

- disminución del número de glóbulos blancos (leucopenia y neutropenia)
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- bajo número de plaquetas en sangre (trombocitopenia)
- inflamación de los folículos pilosos (foliculitis)
- baja actividad de la glándula tiroides (hipotiroidismo)
- bajos niveles de sodio en sangre (hiponatremia)
- alteración del sentido del gusto (disguesia)
- enrojecimiento de la cara y a menudo de otras partes de la piel (rubor)
- secreción nasal (rinorrea)
- acidez (enfermedad de reflujo gastroesofágico)
- cáncer de piel (queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel)
- engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis)
- contracción repentina e involuntaria de un músculo (espasmos musculares)

Poco frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- inflamación de la pared del estómago (gastritis)
- dolor en el abdomen provocado por pancreatitis, inflamación de la vesícula biliar y/o conductos biliares
- color amarillento de la piel o de los ojos (ictericia) causada por unos altos niveles de pigmentos biliares(hiperbilirrubinemia)
- reacciones alérgicas (incluyendo reacciones de la piel y urticaria)
- deshidratación
- aumento de las mamas (ginecomastia)
- dificultad para respirar (enfermedad pulmonar)
- eccema
- hiperactividad de la glándulas tiroides (hipertiroidismo)
- múltiples erupciones de la piel (eritema multiforme)
- tensión arterial anormalmente alta
- orificios en la pared abdominal (perforación gastrointestinal)
- inflamación reversible en la parte posterior del cerebro que puede estar asociada con dolor de cabeza, consciencia alterada, convulsiones y síntomas visuales incluyendo pérdida de visión
(leucoencefalopatía posterior reversible)

- reacciones alérgicas repentinas y graves (reacción anafiláctica)

Raros pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- reacción alérgica con hinchazón de la piel (p.e. cara, lengua) que puede causar dificultad al respirar o tragar (angioedema)
- ritmo del corazón anormal (prolongación QT)
- inflamación del hígado, que puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal y color amarillento de la piel (ictericia) (hepatitis inducida por medicamentos)
- puede aparecer una erupción parecida a una quemadura solar en la piel que haya estado previamente expuesta a radioterapia y puede ser grave (dermatitis por recuerdo de radiación)
- reacciones graves de la piel y/o membranas mucosas que puede incluir ampollas dolorosas y fiebre, incluyendo desprendimiento extenso de la piel (síndrome Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica)
- degradación muscular anormal que puede terminar en problemas renales (rabdiomiolisis)
- daños en los riñones que provoca la pérdida de grandes cantidades de proteínas (síndrome nefrótico)
- inflamación de los vasos sanguíneos en la piel que puede causar erupción (vasculitis leucocitoclástica)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

- función cerebral dañada que puede estar asociada con, por ejemplo, somnolencia, cambios de comportamiento o confusión (encefalopatía)
- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vasosanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Comunicación de efectos adversos

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos a la Dirección Técnica de Microsules Argentina o directamente al Sistema de farmacovigilancia de ANMAT.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5.-Cómo debo conservar Dracaren

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6.-Contenido del envase e información adicional

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Sorafenib 200,0 mg (equivalente a 274 mg de sorafenib tosilato)

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina, Oxido de hierro rojo

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Envases de uso hospitalario exclusivo conteniendo 504 y 1008 comprimidos recubiertos.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

1619 – Garín – Provincia Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: Laboratorio Eczane Pharma-Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, República Argentina

Fecha de última revisión:

Este medicamento es libre de gluten



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL

Industria Argentina

DRACAREN

SORAFENIB 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Sorafenib 200 mg (equivalente a 274 mg de sorafenib tosilato)

Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de titanio, Triacetina, Oxido de hierro rojo

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros agentes antineoplásicos. Inhibidor directo de la proteinquinasa.

Clasificación ATC: L01XE05

INDICACIONES

Sorafenib está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado.
- El tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable.
- El tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas in vitro e in vivo.

Mecanismo de acción

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales

humanos en ratones atómicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de los blancos presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Las RAF quinasas son quinasas serina/treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β son receptores tirosina quinasa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución: Después de la administración de los comprimidos de Sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38-49%, si se compara con una solución oral. Después de la administración oral, el Sorafenib alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de Sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas.

La unión de Sorafenib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es del 99,5%.

Metabolismo/ Biotransformación: Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado sufriendo metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronización mediada por UGT1A9. El Sorafenib conjugado puede ser escindido en el tracto gastrointestinal por actividad de la glucuronidasa bacteriana permitiendo la reabsorción de la droga sin conjugar. La coadministración de Neomicina interfiere con este proceso disminuyendo la biodisponibilidad del Sorafenib en un 54%.

El Sorafenib representa alrededor del 70-85% de los analitos circulantes en plasma en estado de equilibrio. Se han identificado 8 metabolitos del Sorafenib, de los cuales 5 se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de Sorafenib en plasma, el N-óxido de piridina, muestra una potencia *in vitro* similar a la del Sorafenib y representa alrededor del 9-16% de los analitos circulantes en estado de equilibrio.

Eliminación: Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación en solución de Sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. El Sorafenib inalterado correspondiente a un 51% de la dosis, se pudo determinar en heces, pero no en orina.

La vida media de eliminación de Sorafenib es de aproximadamente 25-48 horas.

Farmacocinética en estado de equilibrio: Dosis múltiples de comprimidos de Sorafenib durante 7 días dieron lugar a una acumulación de 2,5 a 7 veces en comparación con una sola dosis.

Las concentraciones plasmáticas de Sorafenib en estado de equilibrio se alcanzan en 7 días, con un índice valle-pico de las concentraciones medias inferior a 2.

Las concentraciones en estado de equilibrio de Sorafenib tras la administración de 400 mg de Sorafenib dos veces al día fueron evaluadas en pacientes con CHC, CCR y CDT. Los pacientes con CDT tienen concentraciones medias en estado de equilibrio que son 1,8 veces mayores que los pacientes con CHC y 2,3 veces mayores que aquellos con CCR. La razón para el aumento de las concentraciones de Sorafenib en pacientes con CDT es desconocida.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos (mayores de 65 años) y sexo: Los análisis de los datos demográficos indican que no es necesario efectuar ajustes posológicos por edades o por sexos.

Raza: Un estudio farmacocinético informó que el ABC promedio de Sorafenib en la población asiática (n = 78) era un 30% menor que en la población caucásica (n= 40).

Pacientes pediátricos: No se dispone de datos farmacocinéticos en pediatría.

Pacientes con insuficiencia hepática: El Sorafenib se depura principalmente a través del hígado.

Una comparativa de datos obtenidos a partir de estudios, sugiere que en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), dosis de 400 mg de Sorafenib parecen estar asociados a valores ABC inferiores en un 23 a 65% a los obtenidos de pacientes sin insuficiencia hepática. El ABC del Sorafenib es similar CH con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

La farmacocinética del Sorafenib no se ha estudiado entre pacientes con insuficiencia hepática severa (categoría Child-Pugh C) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Posología y modo de administración").

Pacientes con insuficiencia renal: En un estudio sobre la eliminación de la droga se comprobó que luego de la administración de una dosis oral única de Sorafenib radiomarcado en sujetos sanos, la eliminación en orina fue de un 19% de la droga administrada. En un

estudio de farmacología clínica se evaluó la farmacocinética del Sorafenib después de administrar una dosis única de 400 mg a sujetos con una función renal normal y a otros con insuficiencia renal leve (Clcr 50-80 ml/min), moderada (Clcr 30 a < 50 ml/min) o grave (Clcr < 30 ml/min), que no precisaban diálisis. No se observó ninguna relación entre la exposición al Sorafenib y la función renal. No se precisa ningún ajuste posológico en los casos de insuficiencia renal leve, moderada o grave que no requieran diálisis (ver "Posología y modo de administración").

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento con Sorafenib debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapia contra el cáncer.

Vía de administración oral. Tomar con un vaso de agua.

Adultos: La dosis diaria recomendada de SORAFENIB es de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg) fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas.

Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Ajustes de la posología

El control de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Sorafenib.

Cuando sea necesario disminuir la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) y el carcinoma de células renales (CCR) avanzado, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de Sorafenib una vez al día.

Cuando sea necesario disminuir la dosis de Sorafenib durante el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), ésta debe reducirse a 600 mg de Sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg y un comprimido de 200 mg separados por un intervalo de doce horas).

Si es necesaria una disminución adicional de la dosis, Sorafenib puede reducirse a 400 mg de Sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg separados por un intervalo de doce horas), y si es necesario una reducción adicional, a un comprimido de 200 mg una vez al día. Tras la mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis de Sorafenib

Población pediátrica:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de SORAFENIB en niños ni adolescentes (< 18 años). No se recomienda el uso por la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, pacientes mayores de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh (A o B) leve a moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C (grave).

Pacientes con insuficiencia renal:

Al igual que otros inhibidores de tirosina quinasa Sorafenib puede generar una posible **microangiopatía trombótica renal**.

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no requiera hemodiálisis. SORAFENIB. Se recomienda la monitorización del equilibrio líquido y electrolitos en pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Paciente en hemodiálisis

Un estudio en fase I indica que la dosis inicial puede ser reducida a 200 mg dos veces al día si el ClCr está entre 20 y 30 ml/min y a 200 mg una vez al día para los pacientes en hemodiálisis. No está esclarecido el ajuste de dosis inicial en paciente en hemodiálisis con ClCr < 20 ml/min.

Según algunos estudios, dosis más elevadas como la de 200 mg dos veces al día, se asociaron a una mayor incidencia de efectos adversos en pacientes en hemodiálisis, pero algunos pacientes toleraron 400 mg dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES

SORAFENIB está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a Sorafenib o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**Toxicidad dermatológica**

Las reacciones farmacológicas adversas más comunes del Sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema, que suelen ser de grado 1 y 2 según CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria - Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas de tratamiento con Sorafenib. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o la modificación de la dosis de Sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Sorafenib.

La discontinuación permanente de la terapia con Sorafenib debido a reacciones mano-pié se ha producido en 4 de cada 297 pacientes de CH, en 3 de cada 451 pacientes con CRC y en 11 de cada 207 pacientes con CDT.

Hipertensión arterial

En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento anti-hipertensivo estándar. La presión arterial deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con SORAFENIB y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En el estudio de CH, la hipertensión fue informada en aproximadamente el 9,4% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 4,3% del grupo placebo. En el Estudio 1 de CCR, la hipertensión fue informada en aproximadamente el 16,9% de los pacientes tratados con Sorafenib y en 1,8% del grupo placebo. En el estudio de CDT, se informó hipertensión en el 40,6% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 12,4% de los pacientes tratados con placebo.

En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento anti-hipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de SORAFENIB.

La discontinuación permanente de la terapia con Sorafenib debido a hipertensión ocurre en 1 de cada 297 pacientes de CH, en 1 de cada 451 pacientes con CCR del Estudio 1, y en 1 de cada 207 pacientes en el estudio de CDT.

Trombosis arterial: Isquemia cardíaca y/o infarto

En el estudio CHC, la incidencia de episodios de isquemia cardíaca o infarto de miocardio, surgidos durante el tratamiento con Sorafenib, fue de 2,7%. Y en el grupo placebo fue de 1,3%; la incidencia de isquemia cardíaca o infarto de miocardio en el Estudio CCR 1 resultó ser mayor en el grupo de Sorafenib (4,9%) que en el del placebo (0,4%); y en el Estudio CDT, la incidencia de isquemia cardíaca o infarto de miocardio fue del 1,9 % en el grupo tratado con Sorafenib, mientras que en el grupo tratado con placebo fue del 0%. De estos estudios se descartó a los pacientes con enfermedad coronaria inestable o con un infarto de miocardio reciente. Debe considerarse la interrupción temporal o permanente de Sorafenib si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Sorafenib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Prolongación del intervalo QT: Sorafenib ha demostrado prolongar el intervalo QT/QTc (ver Estudio Clínicos-Prolongación del intervalo QT), lo cual puede conllevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares. Se debe utilizar Sorafenib con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación de QTc, tales como pacientes con un síndrome congénito de QT largo; pacientes tratados con altas dosis acumulativas de la terapia con antraciclinas, pacientes que toman ciertos medicamentos anti-arrítmicos u otros medicamentos que llevan a prolongación del intervalo QT y aquellos pacientes con alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Cuando se utiliza Sorafenib en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento.

Hemorragia

Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Sorafenib. En el estudio CHC no se hizo evidente un exceso de hemorragias sin relación de causalidad; y la frecuencia de hemorragias de esófago fue 2,4% en pacientes tratados con Sorafenib y 4% en pacientes tratados con placebo. Hemorragias con desenlace fatal fueron

reportadas de todos los centros en el 2,4% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 4% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio CRC, hemorragias sin relación de causalidad fueron reportadas en el 15,3% de los pacientes en el grupo que recibió Sorafenib y en el 8,2% de los pacientes del grupo placebo. La incidencia de CTCAE de hemorragias grados 3 y 4 fue de 2% y 0%, respectivamente, en pacientes tratados con Sorafenib y de 1,3% Y 0,2%, respectivamente, en pacientes tratados con placebo. Hubo una sola hemorragia fatal por cada grupo de tratamiento en el estudio 1 de CRC. En el estudio de CDT, se reportó sangrado en el 17,4% de los pacientes tratados con Sorafenib, y en el 9,6% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, la incidencia de sangrado CTCAE grado 3 fue del 1% en los pacientes tratados con Sorafenib y del 1,4% en los pacientes tratados con placebo. No se reportó sangrado Grado 4 y hubo una hemorragia fatal en un paciente tratado con placebo.

Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de SORAFENIB. Debido al riesgo potencial desangrado, la infiltración traqueal, bronquial, y de esófago deben ser tratadas con terapia local antes de administrar SORAFENIB en pacientes con CDT.

Perforación gastrointestinal

La perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con Sorafenib. En algunos casos este evento no ha sido asociado con un eventual tumor intra-abdominal. La terapia con Sorafenib deberá interrumpirse.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave. Como Sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Coadministración de Warfarina

En algunos pacientes tratados con Warfarina y terapia simultánea con Sorafenib se han descrito eventos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos de la RIN (Relación Internacional Normalizada). En los pacientes que toman concomitantemente Warfarina

deberán controlarse regularmente cambios del tiempo de protrombina, RIN y episodios hemorrágicos clínicos.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda la interrupción transitoria del tratamiento con Sorafenib. Se dispone de escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reinstaurar el tratamiento con Sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

Carcinoma Epidemoide Cutáneo

Se han notificado casos de este evento serio que puede desarrollarse en pacientes tratados con Sorafenib y se manifiesta mayormente en pacientes que sufren Carcinoma Tiroideo diferenciado. Se recomienda seguimiento del tratamiento mediante consultas con médicos especialistas. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Sorafenib en pacientes que desarrollan esta afección.

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población de edad avanzada: Se ha notificado casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal.

INTERACCIONES

Fármacos antiácidos

La solubilidad de Sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de Sorafenib de los fármacos tales como los antiácidos, antagonistas H₂ o los inhibidores de la bomba de protones, no han sido estudiados. No se pueden excluir descensos en las

concentraciones plasmáticas de Sorafenib y si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con Sorafenib.

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib conjuntamente con compuestos que se metabolizan /eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9.

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib conjuntamente con docetaxel.

La coadministración de neomicina u otros antibióticos que causan importantes alteraciones ecológicas de la microflora gastrointestinal puede conducir a una disminución de la biodisponibilidad de Sorafenib. Antes de empezar un tratamiento con antibióticos debe considerarse el riesgo de la reducción de las concentraciones plasmáticas de Sorafenib.

Se ha notificado una mortalidad más elevada en pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón tratados con Sorafenib en combinación con quimioterapia basada en sales de platino. En dos ensayos aleatorizados con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en el subgrupo de pacientes con carcinoma de células escamosas, para los pacientes tratados con Sorafenib y una combinación de carboplatino y paclitaxel, el HR para la supervivencia global fue de 1,81 (95% IC 1,19; 2,74) y para los pacientes tratados con Sorafenib y una combinación de gemcitabina y cisplatino el HR fue de 1,22 (95% IC 0,82; 1,80). No ha predominado ninguna causa individual de muerte, pero en pacientes tratados con Sorafenib y quimioterapias basadas en sales de platino se observó una mayor incidencia de fallo respiratorio, hemorragias e infecciones.

Advertencias específicas para cada enfermedad

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda a los médicos que evalúen cuidadosamente el pronóstico de cada paciente considerando el tamaño máximo de la lesión, los síntomas relacionados con la enfermedad y la velocidad de progresión. El tratamiento de las presuntas reacciones adversas al fármaco puede precisar una interrupción transitoria del tratamiento con Sorafenib o una reducción de su dosis.

Hemorragia en el CDT

Debido al riesgo potencial de hemorragia, la infiltración traqueal, bronquial y esofágica debe tratarse con terapia localizada antes de administrar Sorafenib a los pacientes con CDT.

Hipocalcemia en el CDT

Cuando se use Sorafenib en pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones sanguíneas de calcio. En los ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y más grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con carcinoma de células renales o hepatocelular. Se produjo hipocalcemia de grados 3 y 4 en el 6,8% y el 3,4% de los pacientes con CDT tratados con Sorafenib. La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las torsades de pointes.

Supresión de la TSH en el CDT

Se observaron aumentos de las concentraciones de TSH por encima de 0,5 mU/l en los pacientes tratados con Sorafenib. Cuando se use sorafenib en los pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones de TSH.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Inductores de enzimas metabólicas

La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de Sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37 % en el AUC de Sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, *Hipericum perforatum* también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de Sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de Sorafenib.

Inhibidores de CYP3A4:

Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 50 mg de Sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de Sorafenib con inhibidores de CYP3A4

Sustratos de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

Sorafenib inhibió CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro* con potencia similar. Sin embargo, en ensayos clínicos farmacocinéticos, la administración concomitante de sorafenib 400 mg dos

veces al día con ciclofosfamida, sustrato de CYP2B6, o paclitaxel, sustrato de CYP2C8, no resultó en una inhibición clínicamente significativa. Estos datos sugieren que Sorafenib a dosis recomendada de 400 mg dos veces al día podría no ser un inhibidor *in vivo* de CYP2B6 o CYP2C8. Adicionalmente, el tratamiento concomitante de Sorafenib y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Por lo tanto, podría esperarse un riesgo bajo de inhibición clínicamente significativa *in vivo* de CYP2C9 por Sorafenib. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona.

Sustratos de CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19

La administración concomitante de Sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que Sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estas isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre Sorafenib y los sustratos de estas enzimas.

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

In vitro, Sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido.

Estudios *in vitro* de la inducción del enzima CYP

Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con Sorafenib, indicando que es improbable que Sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4.

Sustratos de P-gp

In vitro, Sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de P-gp como la digoxina no puede descartarse en un tratamiento concomitante con Sorafenib.

Combinación con otros agentes antineoplásicos

En ensayos clínicos, se ha administrado Sorafenib conjuntamente con una serie de agentes antineoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, carboplatino, capecitabina, doxorubicina, irinotecan, docetaxel y ciclofosfamida. Sorafenib careció de efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de gemcitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/Carboplatino

La administración de paclitaxel (225 mg/m²) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (< 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (el día de la administración de paclitaxel/carboplatino y dos días antes), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel.

La coadministración de paclitaxel (225 mg/m², una vez cada 3 semanas) y carboplatino (AUC=6) con Sorafenib (400 mg dos veces a día, sin una interrupción de la dosis de Sorafenib) resultó en un 47% de incremento en la exposición de Sorafenib, un 29% de incremento en la exposición de paclitaxel y un 50% de incremento en la exposición de 6-OH paclitaxel. La farmacocinética del carboplatino no se vio afectada.

Estos datos indican que no son necesarios ajustes de dosis cuando paclitaxel y carboplatino son coadministrados con Sorafenib con una interrupción de 3 días de la dosis de Sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino). El significado clínico de los incrementos de la exposición de Sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con Sorafenib sin una interrupción de dosis, es desconocida.

Capecitabina:

La coadministración de capecitabina (750-1050 mg/m² dos veces al día, Días 1-14 cada 21 días) y Sorafenib (200 ó 400 mg dos veces al día, administración continua ininterrumpida) dió un cambio no significativo en la exposición de Sorafenib, pero un 15-50% de incremento en la exposición de capecitabina y un 0-52% de incremento en la exposición de 5-FU. El significado clínico de estos incrementos de pequeños a modestos en la exposición de capecitabina y 5-FU tras la coadministración con Sorafenib es desconocida.

Doxorubicina/Irinotecan

El tratamiento concomitante con Sorafenib dio lugar a un incremento del 21 % en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67 - 120 % del AUC de SN-38 y un incremento del 26 - 42 % del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Docetaxel

Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con Sorafenib (200 mg dos veces al día ó 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36 - 80 % del AUC de

docetaxel y un aumento del 16 - 32 % de la Cmax de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar Sorafenib conjuntamente con docetaxel.

Combinación con otros agentes

Neomicina

La coadministración de neomicina, un agente antimicrobiano no sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, interfiere con el ciclo enterohepático de Sorafenib, resultando en una disminución de la exposición a Sorafenib. En voluntarios sanos tratados con un régimen de 5 días de neomicina, la exposición media a Sorafenib disminuyó en un 54%. No se han estudiado los efectos con otros antibióticos, pero es probable que dependa de la capacidad de interferir con microorganismos con actividad glucuronidasa.

Embarazo: Embarazo categoría D

No hay datos sobre el uso de Sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que Sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que Sorafenib provoque efectos perjudiciales en el feto. No debe utilizarse Sorafenib durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia:

Se desconoce si Sorafenib se excreta en la leche materna. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como Sorafenib puede tener efectos perjudiciales en el crecimiento y desarrollo del niño, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Sorafenib.

Fertilidad

Los resultados de estudios realizados en animales indican que Sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay indicios de que Sorafenib tenga influencia sobre la capacidad para conducir o manipular máquinas.

SEGURIDAD PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El perfil de seguridad preclínica de Sorafenib se evaluó en ratones, ratas, perros y conejos.

Los estudios de la toxicidad de dosis repetidas mostraron cambios leves a moderados (degeneraciones y regeneraciones) en diferentes órganos.

Tras la administración de dosis repetidas a perros jóvenes y en crecimiento, se observaron efectos sobre huesos y dientes. Los cambios consistieron en un engrosamiento irregular de la placa de crecimiento femoral a una dosis diaria de Sorafenib de 600 mg/m² de área de superficie corporal (equivalente a 1,2 veces la dosis clínica recomendada de 500 mg/m² sobre la base del área de superficie corporal), hipocelularidad de la médula ósea adyacente a la placa de crecimiento alterada a dosis de 200 mg/m²/día y alteraciones en la composición de la dentina a dosis de 600 mg/m²/día. En perros adultos no se indujeron efectos similares. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Sorafenib.

Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos con Sorafenib en un ensayo *in vitro* en células mamíferas (ovario de hámster chino) en cuanto a la clastogenicidad (aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica. Un producto intermedio del proceso de fabricación que también se encuentra en el medicamento final (< 0,15%), resultó positivo en cuanto a mutagénesis en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames). Sorafenib no fue genotóxico en la prueba de Ames (el material contenía el producto intermedio en un 0,34%) ni tampoco en un ensayo de micronúcleo murínico *in vivo*.

No se han realizado estudios específicos con Sorafenib para evaluar el efecto sobre la fertilidad en animales. Sin embargo, cabe esperar un efecto adverso sobre la fertilidad masculina y femenina porque en los estudios de dosis repetidas en animales han demostrado cambios en los órganos reproductores masculinos y femeninos. Los cambios típicos consistieron en signos de degeneración y atrofia testicular, epidídimo, próstata y vesículas seminales de las ratas; los efectos se manifestaron con una dosis diaria de Sorafenib de 150 mg/m² de superficie corporal (equivalente a aproximadamente 0,3 veces la dosis clínica recomendada de 500 mg/m² sobre la base de la superficie corporal). Las ratas

hembra mostraron una necrosis central del cuerpo lúteo e interrupción del desarrollo folicular a una dosis de los ovarios; el efecto mínimo se observó con dosis de ± 30 mg/m²/día. Los perros mostraron degeneración tubular en los testículos con dosis de 600 mg/m²/día y oligospermia con 1.200 mg/m²/día.

El sorafenib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administra a ratas y conejos. Los efectos observados incluyen reducción de los pesos corporales maternos y fetales, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento del número de malformaciones externas y viscerales.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia, crisis hipertensiva/hipertensión. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla con la inclusión de las reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección	Foliculitis			
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Leucopenia Neutropenia Anemia Trmbocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	Angioedema	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Hipertiroidismo		
Trastorno del	Anorexia	Hipocalcemia	Deshidratación		

metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia	Hipopotasemia Hiponatremia			
Trastornos psiquiátricos		Depresión			
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía sensorial periférica Disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		Encefalopatía*
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva* Isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal* vías respiratorias* y cerebral*) Hipotensión	Rubor	Crisis hipertensivas*		
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Rinorrea Disfonía	Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio, agudo, etc)		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Estreñimiento	Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) Dispepsia Disfagia Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Pancreatitis Gastritis Perforaciones gastrointestinales*		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, Colecistitis, Colangitis	Hepatitis inducida por fármacos *	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca Exantema Alopecia	Queratoacantoma / cáncer de células	Eccema Eritema multiforme	Dermatitis por Hipersensibilización a la	

	Reacción cutánea mano-pie** Eritema Prurito	escamosas de la piel Dermatitis exfoliativa Acné Descamación de la piel Hiperqueratosis		radiación Síndrome de Stevens-Johnson Vasculitis Leucocitoclástica Necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia Espasmos musculares		Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal Proteinuria		Síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y Cefalea) Fiebre	Astenia Enfermedad tipo gripe Inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

** La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA

- Se han notificado casos en la post-comercialización

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos publicados, la insuficiencia cardiaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con Sorafenib (N = 2276).

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa.

Según reportes en menos del 0,3% de los pacientes se describió una pancreatitis clínica CTCAE de grado 4.

La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45 % y 35 % de los pacientes tratados con Sorafenib.

Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al tratamiento con Sorafenib.

Se produjo una hipocalcemia CTCAE de grado 2, notificada en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con Sorafenib. Se desconoce la etiología de la hipocalcemia asociada a Sorafenib.

Información adicional sobre poblaciones especiales

En los ensayos clínicos publicados, ciertas reacciones adversas a medicamentos como la reacción cutánea mano-pie, la diarrea, la alopecia, la pérdida de peso, la hipertensión, la hipocalcemia y el queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel aparecieron con una frecuencia notablemente mayor en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que en los pacientes de los estudios sobre carcinoma de células renales o hepatocelular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

ESTE MEDICAMENTO ESTÁ INCLUIDO EN EL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema de farmacovigilancia de ANMAT.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento específico para la sobredosis de SORAFENIB.

La mayor dosis de comprimidos de Sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día, Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron en primer lugar diarrea y eventos dermatológicos, En casos de una sospecha de sobredosis deberá interrumpirse la administración de SORAFENIB y deberá ser provisto tratamiento de soporte.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

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

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en su envase original

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Envases de uso hospitalario exclusivo conteniendo 504 y 1008 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

1619 – Garín – Provincia Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en: **Laboratorio Eczane Pharma-** Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Fecha última revisión:/.....

MEDICAMENTO LIBRE DE GLUTEN



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

DRACAREN

SORAFENIB 200 mg

MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento



SAEZ Gabriel

*firma
Digital*



**MICROSULES ARGENTINA S.A. DE
SERVICIOS COM INDIANAMBRO
AGROPECUARIA
Presidencia**



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 30 DE ABRIL DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 2948

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59435**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DRACAREN

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

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

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 36,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 16 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 10,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,7 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 1,7 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2,52 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 3,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,16 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,72 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS

14 COMPRIMIDOS

28 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 16 BLISTERS X 7 (112 COMP)

8 BLISTERS X 14 (112 COMP)

4 BLISTERS X 28 (112 COMP)

72 BLISTERS X 7 (504 COMP)

36 BLISTERS X 14 (504 COMP)

18 BLISTERS X 28 (504 COMP)

72 BLISTERS X 7 (1008 COMP)

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

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



16 BLISTERS X 14 (1008 COMP)

8 BLISTERS X 28 (1008 COMP)

Presentaciones: 112, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C, EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: Antineoplásico.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Sorafenib está indicado para: -El tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. -El tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. -El tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	3429/15	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000170-18-8

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

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Argentina

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

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), 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. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA