

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

VISTO el EX-2019-55503097-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Referencia: EX-2019-55503097-APN-DGA#ANMAT

Número:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RAFFOLUTIL / BICALUTAMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BICALUTAMIDA 50 mg – 150 mg; aprobada por Certificado Nº 46.979.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RAFFOLUTIL / BICALUTAMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS, BICALUTAMIDA 50 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 50 mg: IF-2019-95806466-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 150 mg: IF-2019-95806382-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 50 mg: IF-2019-95806155-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 50 mg UHE: IF-2019-95798325-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 150 mg: IF-2019-95798221-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-95806558-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-95806655-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.979, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2019-55503097-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio Date: 2019.11.12 14:00:45 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROYECTO DE RÓTULO

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 150 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Bicalutamida

150,00 mg

Excipientes: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *, óxido de hierro amarillo (C.I: 77492), c.s.

*Componentes del Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original, a temperatura ambiente, desde15° C hasta 30° C, fuera de la acción de la luz directa y humedad.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

CERTIFICADO NR. 46.979

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT

Página 23 de 43 MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

NOTA: igual texto se utilizara para las presentaciones de 14, 15, 20, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

IF-2019-910671157APN-DGA#ANMAT

Página 24 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 07:41:37 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 50 mg Comprimidos recubiertos Vía oral USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Bicalutamida

50,00 mg

Excipientes: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *, c.s.

*Componentes del Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original, a temperatura ambiente, desde15° C hasta 30° C, fuera de la acción de la luz directa y humedad.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

CERTIFICADO NR. 46.979

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT Farm KARINA A. FLORES

Página 21 de 43M.N. 11562 - M.P. 1412. MONTE VERDE S.A.

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional Nº 40 s/nº esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

IF-2019-91067 F5 APN FDGA#ANMAES
CODRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE 8:4:

Página 22 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Antao	
Número:	
Referencia: EX-2019-55503097- MONTE VERDE - Rotulo secundario 50 mg UHE - Certificado N46.979	
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.	

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 07:42:15 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 50 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase conteniendo 7 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Bicalutamida

50,00 mg

Excipientes: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *, c.s.

*Componentes del Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80, c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

En su envase original, a temperatura ambiente, desde15° C hasta 30° C, fuera de la acción de la luz directa y humedad.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

CERTIFICADO NR. 46.979

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2019-910671 5-APN-DGA#ANIMAT

Página 19 de 43

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional Nº 40 s/nº esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

NOTA: igual texto se utilizara para las presentaciones de 10, 14, 20, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

> IF-2019-91067115 APN DGA#ANMATS O-MBECTORA TÉCNICA APODERADA 1. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERBE 8:A:

Página 20 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Anexo
Número:
Referencia: EX-2019-55503097- MONTE VERDE - Rotulo secundario 50 mg - Certificado N46.979
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 08:22:46 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 150 mg

FECHA DE VENCIMIENTO:

NUMERO DE LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2019-91067115 APP DEA MAT APPDERADA
M.N. 11362 - M.P. 14128
MONTE VERBE 8:0:

Página 18 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

THEAU
Número:
Referencia: EX-2019-55503097- MONTE VERDE - Rotulo primario 150 mg - Certificado N46.979
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 08:23:26 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 50 mg

FECHA DE VENCIMIENTO:

NUMERO DE LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

Farm. KARINA A. ELORES
IF-2019-91067/FIS-APPADGA#ANMAT
APOPERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Página 17 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Número:
Referencia: EX-2019-55503097- MONTE VERDE - Rotulo primario - Certificado N46.979
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 08:23:41 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 50 mg - 150 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 50 mg, contiene:

Bicalutamida

50,00 mg

Excipientes: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *, c.s.

*Componentes del Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80, c.s.

Cada comprimido recubierto de 150 mg, contiene:

Bicalutamida

150,00 mg

Excipientes: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *, óxido de hierro amarillo (C.I: 77492), c.s.

*Componentes del Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80, c.s.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antagonista de hormonas y agentes relacionados, anti-andrógeno.

Código ATC: L02BB03

INDICACIONES

Cáncer de próstata avanzado:

RAFFOLUTIL está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.

Cáncer de próstata localmente avanzado:

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT

ECTORA TÉCNICA APODERADA

Página 25 de 43

RAFFOLUTIL está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia:

Bicalutamida es un anti-andrógeno no esteroideo, exento de otra actividad endocrina. Se une a receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhibe el estímulo androgénico, causando esta inhibición la regresión del tumor prostático. En algunos pacientes a nivel clínico, la interrupción del tratamiento con este fármaco puede dar lugar a un síndrome de retirada del anti-andrógeno.

Bicalutamida es un racemato con su actividad anti-androgénica casi exclusivamente en el enantiómero-(R).

Farmacocinética:

Bicalutamida es bien absorbida después de la administración oral, no existiendo ninguna evidencia clínicamente significativa de variación de la biodisponibilidad por efecto de los alimentos.

La bicalutamida presenta una alta unión a proteínas (racemato 96%, R-bicalutamida >99%) y se metaboliza ampliamente (vía oxidación y glucuronidación). Sus metabolitos se eliminan vía renal y biliar en proporciones aproximadamente iguales.

Durante la administración diaria de dosis de 50 mg y 150 mg de bicalutamida se observaron concentraciones del enantiómero-(R) de aproximadamente 9 microgramos/ml y 22 microgramos/ml respectivamente, en el estado estacionario. En dicho estado el enantiómero-(R), predominantemente activo, supone el 99% del total de los enantiómeros circulantes.

La administración diaria de una dosis de 50 mg de bicalutamida produce una acumulación plasmática del enantiómero-(R) de aproximadamente 10 veces, como consecuencia de su prolongada vida media.

El enantiómero-(S) se elimina rápidamente con respecto al enantiómero-(R), presentando este último una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 1 semana.

IF-2019-910671115 ARNHDGA#ANMAT

M.N. (11562 - M.P. 1412 de 43 MONTE VERDE S.A.

Página 26 de 43

La farmacocinética del enantiómero-(R) no se ve afectada por la edad, alteración renal o hepática de leve a moderada, habiéndose detectado en individuos con alteración hepática grave que el enantiómero-(R) se elimina más lentamente del plasma.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos varones incluyendo ancianos:

Cáncer de próstata avanzado:

Un comprimido de 50 mg una vez al día. El tratamiento con RAFFOLUTIL deberá iniciarse 3 días antes de comenzar el tratamiento con un análogo LHRH o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Cáncer de próstata localmente avanzado:

La dosis es de 150 mg (tres comprimidos de 50 mg o 1 de 150 mg) una vez al día durante un periodo mínimo de tratamiento de 2 años o hasta que la enfermedad progrese.

Población pediátrica:

RAFFOLUTIL está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con el uso de RAFFOLUTIL en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática leve. Puede producirse incremento de la acumulación en pacientes con alteración hepática de moderada a grave.

Los comprimidos deben ser tragados enteros con ayuda de un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

- Bicalutamida está contraindicado en mujeres, niños y adolescentes menores de 18 años.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Está contraindicada la administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamida.
 IF-2019-91067115 APN-DGA#ANMAT

Página 27 de 43 MANTE VERDE SI

-DIRECTORA TÉCNICA

ADVERTENCIAS

Bicalutamida es ampliamente metabolizado en hígado. Los datos sugieren que la eliminación puede ser más lenta en sujetos con alteración hepática grave y que podría conducir a su mayor acumulación; por consiguiente, este fármaco deberá emplearse con precaución en pacientes con alteración hepática de moderada a grave.

Con bicalutamida se han observado raramente cambios hepáticos graves y fallo hepático. La terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

Se deberá considerar la realización periódica de pruebas de la función hepática debido a la posibilidad de cambios hepáticos. Se espera que la mayoría de estos cambios ocurran en los primeros 6 meses de la terapia con bicalutamida.

De forma poco frecuente se ha observado enfermedad pulmonar intersticial con bicalutamida; la terapia con este fármaco debe interrumpirse si tales cambios se presentan. Se han notificado fallecimientos.

En varones en tratamiento con agonistas LHRH se ha observado una disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que puede manifestarse como diabetes o como pérdida del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Por lo tanto, debe considerarse monitorizar la glucosa en sangre en pacientes que estén recibiendo bicalutamida en combinación con agonistas LHRH.

Se ha mostrado que bicalutamida inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), por lo tanto se deberá tener precaución cuando se administre concomitantemente con fármacos metabolizados predominantemente por tal CYP 3A4.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con 150 mg de bicalutamida en pacientes que presenten progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función cardíaca en los pacientes con cardiopatías que estén siendo tratados con 150 mg de bicalutamida.

IF-2019-91067115-ARN+DGA#ANMAT

Página 28 de 43 MONTE VERDE S.A.

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT, los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de *Torsade des Pointes* antes de iniciar el tratamiento con bicalutamida.

Dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), dicho fármaco sólo debería usarse con precaución en estos pacientes.

La terapia androgénica puede causar cambios morfológicos en los espermatozoides. Aunque el efecto en la morfología del esperma no ha sido evaluado y no se han notificado estos cambios en pacientes que fueron tratados con bicalutamida, los pacientes y/o sus parejas deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y durante 130 después de finalizar el tratamiento.

Se ha observado potenciación de los efectos anticoagulantes de la cumarina en pacientes que recibían tratamiento concomitante con bicalutamida, que puede resultar en un incremento del Tiempo de Protrombina (TP) y de la Razón Internacional Normalizada (RIN). Algunos casos se han asociado con riesgo de hemorragia. Se recomienda una monitorización estrecha del TP/RIN y se deben considerar ajustes de dosis del anticoagulante en estos pacientes.

PRECAUCIONES

Interacciones:

No existe evidencia de interacción farmacodinámica ni farmacocinética entre bicalutamida y análogos LHRH.

Estudios *in vitro* han mostrado que R-bicalutamida es un inhibidor de CYP 3A4, con efectos inhibidores menores en la actividad de CYP 2C9, 2C19 y 2D6.

Aunque estudios *in vitro* han sugerido un potencial de bicalutamida para inhibir el citocromo 3A4, algunos estudios clínicos muestran que no es probable que la magnitud de cualquier inhibición sea de importancia clínica.

Los estudios *in vitro* han demostrado que bicalutamida puede desplazar al anticoagulante cumarínico warfarina, de sus lugares de unión a proteínas. Se han notificado casos de efecto incrementado de warfarina y de otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administraron de forma concomitante con bicalutamida. Por tanto, se recomienda que si se administra bicalutamida a pacientes que están recibiendo anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante, debe monitorizarse estrechamente el TP/RIN y deben considerarse ajustes de dosis del anticoagulante.

Aunque estudios clínicos que utilizaron antipirina como un marcador de la actividad del citocromo P450 (CYP) no mostraron evidencia de una potencial interacción de fármacos con bicalutamida, la exposición (AUC) media de midazolam se incrementa hasta un 80% tras la administración concomitante de bicalutamida. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho un incremento como éste podría ser relevante; por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de terfenadina, astemizol y cisaprida y se deberá tener precaución con la co-administración de bicalutamida con compuestos tales como ciclosporina y antagonistas del calcio. Se puede requerir reducción de la dosis para dichos fármacos particularmente si existe evidencia de un efecto aumentado o adverso del fármaco. Para ciclosporina, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas y el estado clínico tras el inicio o el cese de la terapia con bicalutamida.

Se deberá tener precaución cuando se prescriba bicalutamida con otros fármacos que puedan inhibir la oxidación del fármaco por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de bicalutamida, lo cual teóricamente podría conducir a un aumento de las reacciones adversas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de bicalutamida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir *Torsade des Pointes*, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc; ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

Embarazo:

Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia:

IF-2019-91067115 APN-DGA#ANMATES

Página 30 de 43

M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A. Bicalutamida está contraindicada en mujeres y no debe administrarse durante el período de lactancia.

Fertilidad:

En estudios realizados con animales, se ha observado un deterioro reversible de la fertilidad masculina. En los hombres, debe presumirse un período de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Bicalutamida es un antagonista puro y potente de los receptores de andrógenos en los animales de experimentación y los seres humanos. Su principal acción farmacológica secundaria es la inducción de oxidasas de función mixta dependientes del CYP 450 en el hígado. No se ha observado inducción enzimática en humanos. En los animales, los cambios en los órganos diana, incluida la inducción tumoral (células de Leydig, tiroides, hígado), están claramente relacionados con la acción farmacológica primaria y secundaria de bicalutamida. No se ha observado inducción enzimática en los hombres y ninguno de estos hallazgos se considera relevante con respecto al tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. La atrofia de los túbulos seminíferos es un efecto de clase previsto con los anti-andrógenos y se ha observado en todas las especies estudiadas. La reversión total de la atrofia testicular se produjo 24 semanas después de un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 12 meses de duración en ratas, aunque en los estudios de reproducción la reversión funcional ya era evidente 7 semanas después del final de un periodo de dosificación de 11 semanas. En los hombres debe presumirse un periodo de reducción de la fertilidad o de infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:

Bicalutamida podría afectar las habilidades de los pacientes para conducir vehículos o utilizar maquinaria; por lo tanto, deberá considerarse que, ocasionalmente, puede producirse somnolencia, por lo que los pacientes afectados deberán actuar con precaución.

Excipientes:

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

REACCIONES ADVERSAS

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT

Página 31 de 43 M.N. 1582 - M.P. 1412

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema ("SOC"). Los grupos de frecuencia se definen en base a la siguiente convención: 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 < 1/10.000), muy raras (< 1/10.000), no conocida (no puede establecerse la frecuencia).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas:

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas de bicalutamida 50 mg/día	Reacciones adversas de bicalutamida 150 mg/día
Trastornos de la sangre y del	Muy frecuentes	Anemia	
sistema linfático	Frecuentes		Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareos	
	Frecuentes	Somnolencia	Mareos, somnolencia
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Infarto de miocardio (se han notificado fallecimientos) ^c , insuficiencia cardíaca ^c	
	No conocida	Prolongación del intervalo QT	Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofoco	
	Frecuentes		Sofoco
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas	
	Frecuentes	Dispepsia, flatulencia	Dolor abdominal, constipación, dispepsia, flatulencia, náuseas
Trastornos renales y	Muy frecuentes	Hematuria	
urinarios	Frecuentes		Hematuria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes		Exantema
	Frecuentes	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito, exantema	Alopecia, hirsutismo/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, prurito
	Raras	Reacción de fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad
Trastornos del	Frecuentes	Disminución del apetito	Disminución del apetito

Página 32 de 43

Página 32 de 43

Página 32 de 43

MARINA A. FLORES

APODERADA

M.N. 11562 - M.P. 14128

MONTE VERDE S.A.

metabolismo y de la nutrición			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial ^d . Se han notificado fallecimientos	Enfermedad pulmonar intersticial ^d . Se han notificado fallecimientos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad, angioedema, urticaria	Hipersensibilidad, angioedema, urticaria
Trastornos generales y	Muy frecuentes	Astenia, edema	Astenia
alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor torácico	Dolor torácico, edema
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^e	Hepatotoxicidad, ictericia, hipertransaminasemia ^e
	Raras	Fallo hepático ^f . Se han notificado fallecimientos	Fallo hepático ^f . Se han notificado fallecimientos
Trastornos del aparato	Muy frecuentes	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^b	Ginecomastia y sensibilidad mamaria ^a
reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil	Disfunción eréctil
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Disminución de la libido, depresión	Disminución de la libido, depresión
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso	Aumento de peso

- a La mayoría de los pacientes que reciben 150 mg de bicalutamida como monoterapia experimentan ginecomastia y/o dolor de mama. En los estudios estos síntomas fueron considerados graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.
- b Puede reducirse mediante la castración concomitante.
- c Se ha observado en un estudio farmacoepidemiológico de agonistas LHRH y antiandrógenos empleados en el tratamiento de cáncer de próstata. Parece que el riesgo aumentaba al emplear 50 mg de bicalutamida en combinación con agonistas LHRH, pero no hubo evidencia de aumento del riesgo al emplear 150 mg de bicalutamida como monoterapia para tratar el cáncer de próstata.
- d Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos postcomercialización.
- e Los cambios hepáticos raramente son graves y con frecuencia han sido transitorios, desapareciendo o mejorando con la terapia continuada o tras su interrupción.
- f Se ha recogido como reacción adversa al medicamento tras la revisión de datos postcomercialización.

Incremento de TP/RIN Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de interacción de anticoagulantes cumarínicos con bicalutamida.

> IF-2019-91067115-APN-DGA# E DIRECTORA TÉCNICA APODERADA M.N. 11562 - M.P 14128 MONTE VERPE S.A.

Página 33 de 43

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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 a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_ad_versos_nuevo/index.html

SOBREDOSIS

No se han notificado casos de sobredosis. Dado que bicalutamida forma parte de los compuestos de la anilida, existe un riesgo teórico de desarrollar metahemoglobinemia. Se ha observado metahemoglobinemia en animales tras una sobredosis. Por consiguiente, un paciente con intoxicación aguda puede presentar cianosis.

No se dispone de antídoto específico, por lo que el tratamiento deberá ser sintomático. La diálisis puede no ser de ayuda debido a que bicalutamida presenta una elevada unión a proteínas y no se recupera inalterada en la orina. Se recomienda, cuidados generales de soporte, incluyendo monitorización frecuente de los signos vitales.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

En su envase original, a temperatura ambiente, desde15° C hasta 30° C, fuera de la acción de la luz directa y humedad.

IF-2019-91067115 APN-DGA#ANMAT

Página 34 de 43 W.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A.

PRESENTACION

comprimidos recubiertos.

RAFFOLUTIL 50 mg: envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo. RAFFOLUTIL 150 mg: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28 y 30

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

CERTIFICADO NR. 46.979

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: / /

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT Faral KARINA A. FLORES CONTRECTORA TÉCNICA APODERADA M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Número:
Referencia: EX-2019-55503097- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N46.979
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 08:23:57 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

RAFFOLUTIL BICALUTAMIDA 50 mg - 150 mg Comprimidos recubiertos Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1-¿Qué es RAFFOLUTIL y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar RAFFOLUTIL
- 3- ¿Cómo utilizar RAFFOLUTIL?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES RAFFOLUTIL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

RAFFOLUTIL pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiandrógenos, lo que significa que interfiere con alguna de las acciones de los andrógenos (hormonas sexuales masculinas) en el organismo.

RAFFOLUTIL está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado (dosis diaria de 50 mg) en combinación con un fármaco llamado análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) - un tratamiento hormonal adicional - o conjuntamente con la extirpación quirúrgica de los testículos.

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMATES

APODERADA N. 11562 - M.P 14128 MONTE VERDE S.A.

Página 36 de 43

Asimismo está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata sin metástasis, en aquellos casos en los que exista un alto riesgo de progresión del mismo (dosis diaria de 150 mg). Se puede utilizar solo o en combinación con otros métodos terapéuticos como la extirpación quirúrgica de la glándula prostática o la radioterapia.

2- ANTES DE USAR RAFFOLUTIL

No tome RAFFOLUTIL

- Si es alérgico (hipersensible) a bicalutamida o a cualquiera de los demás componentes de RAFFOLUTIL.
- · Si es una mujer.
- Si está tomando terfenadina o astemizol, que se emplean para tratar alergias, o cisaprida, que se utiliza para tratar el ardor gástrico y el reflujo ácido.

RAFFOLUTIL no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años.

Tenga especial cuidado con RAFFOLUTIL:

Debe consultar a su médico antes de comenzar a tomar RAFFOLUTIL:

- Si padece alguna alteración o enfermedad que afecte a su hígado. El medicamento sólo se debe tomar después de que su médico haya considerado cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos. Si éste es el caso, su médico deberá realizarle regularmente pruebas de la función de su hígado. Se han notificado fallecimientos (cambios hepáticos graves y fallo hepático).
- Si tiene una inflamación de los pulmones llamada enfermedad pulmonar intersticial. Los síntomas de ésta podrían incluir dificultad para respirar grave con tos o fiebre. Se han notificado fallecimientos.
- Si está tomando cualquier medicamento, incluídos los adquiridos sin receta. En particular si está tomando medicamentos que diluyen la sangre o medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.
- Si tiene diabetes. El tratamiento conjunto de bicalutamida con análogos LHRH puede alterar sus niveles de azúcar en sangre. El médico debe ajustar su dosis de insulina y/o medicamentos antidiabéticos.

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES

M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A.

Página 37 de 43

- Si padece problemas graves de riñón. Es necesario actuar con precaución, dado que no hay experiencia con el uso de bicalutamida en estos casos.
- Si está tomando una dosis diaria de 150 mg de bicalutamida y padece una enfermedad cardiaca. Su médico puede optar por comprobar su función cardiaca periódicamente.

Si alguna de las anteriores situaciones es aplicable a usted informe a su médico, él lo tendrá en cuenta durante su tratamiento con RAFFOLUTIL.

Debe informar a su médico si padece alguna afección del corazón o de los vasos sanguíneos o está siendo tratado para ello, incluyendo medicamentos para controlar el ritmo cardíaco (arritmias). El riesgo de problemas del ritmo cardíaco puede aumentar cuando se utiliza RAFFOLUTIL.

En caso de ingresar en un hospital comunique al personal sanitario que está tomando RAFFOLUTIL.

Si está tomando RAFFOLUTIL, usted y/o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo mientras usted esté en tratamiento con RAFFOLUTIL y durante los 130 días posteriores a la fecha de finalización del tratamiento.

Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre los métodos anticonceptivos.

Tenga en cuenta que:

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, suplementos vitamínicos y plantas medicinales.

No debe tomar bicalutamida junto con los siguientes medicamentos:

- Terfenadina o astemizol (para la fiebre del heno o alergia).
- Cisaprida (para alteraciones del estómago).

Si toma RAFFOLUTIL junto con alguno de los siguientes medicamentos, el efecto de éste y de los otros medicamentos puede verse afectado. Consulte a su médico antes de tomar cualquiera de los siguientes medicamentos junto con bicalutamida:

> IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMA arm. KARTNA A. F O DIRECTORA TECNICA

APODERADA M.N. 11562 - M.P 14128 MONTE VERDE S.A.

Página 38 de 43

- Warfarina o cualquier medicamento similar para prevenir la coagulación de la sangre.
- Ciclosporina (utilizada para disminuir el sistema inmunitario).
- Midazolam (medicamento utilizado para aliviar la ansiedad o como anestésico).
- Bloqueantes del canal del calcio (por ejemplo, diltiazem o verapamilo.
 Estos medicamentos se usan para tratar la presión arterial alta o algunas enfermedades cardiacas).
- Cimetidina (para tratar las úlceras de estómago).
- Ketoconazol (utilizado para tratar las infecciones por hongos).

RAFFOLUTIL puede interferir con algunos medicamentos utilizados para tratar problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo: quinidina, procainamida, amiodarona y sotalol) o puede aumentar el riesgo de problemas del ritmo cardíaco cuando se utiliza con otros medicamentos (por ejemplo: metadona (utilizado para el alivio del dolor), moxifloxacina (un antibiótico) y antipsicóticos usados para tratar enfermedades mentales graves).

Por favor, tenga en cuenta que estas advertencias pueden también aplicar a medicamentos que usted ha usado hace algún tiempo.

RAFFOLUTIL no debe ser tomado por mujeres, incluyendo mujeres embarazadas o madres que estén en periodo de lactancia.

La fertilidad de los varones puede reducirse temporalmente debido al tratamiento con bicalutamida, incluso con infertilidad transitoria.

RAFFOLUTIL puede hacerle sentir sueño por lo que debe tener cuidado al conducir o usar máquinas.

RAFFOLUTIL contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO UTILIZAR RAFFOLUTIL?

IF-2019-91067115 APNIDGA#ANMATRES

DIRECTORA TÉCNICA APODERADA M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A

Página 39 de 43

Siga exactamente las instrucciones de administración de RAFFOLUTIL indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

En adultos la dosis habitual es de 1 comprimido al día de 50 o 150 mg, según su patología.

Trague el/los comprimido/s entero/s con ayuda de agua.

Intente tomar el/los comprimido/s a la misma hora cada día.

Si olvidó tomar RAFFOLUTIL

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, simplemente continúe con su tratamiento habitual.

Si interrumpe el tratamiento con RAFFOLUTIL

No deje de tomar este medicamento aunque se encuentre bien, a menos que su médico le indique lo contrario.

Si toma RAFFOLUTIL más del que debe

Si ingiere una dosis superior a la normal,

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT

Página 40 de 43

APODERADA M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A. Al igual que todos los medicamentos, RAFFOLUTIL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas, informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano. Estos efectos adversos son muy graves.

- Erupción cutánea, picazón grave de la piel (con bultos), ronchas, descamación de la piel o formación de ampollas o costras.
- Hinchazón de la cara o el cuello, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultades para respirar o para tragar.
- Dificultad al respirar o repentino empeoramiento de la dificultad al respirar, posiblemente con tos o fiebre.
- · Sangre en la orina.
- · Dolor abdominal.
- Coloración amarilla de la piel y los ojos (ictericia).

Otros posibles efectos adversos de este medicamento son:

Muy frecuentes:

Anemia, mareos, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas (ganas de vomitar), sofoco, sangre en la orina, erupción cutánea, debilidad, hinchazón, aumento del tamaño de las mamas y sensibilidad mamaria. El aumento del tamaño de las mamas puede no resolverse espontáneamente tras la interrupción de la terapia, particularmente después de un tratamiento prolongado.

Frecuentes:

Aumento de peso, somnolencia., infarto cardiaco (se han notificado fallecimientos), insuficiencia cardiaca, dolor de estómago, flatulencia (gases), caída del cabello (alopecia), crecimiento excesivo del vello/recrecimiento de pelo, sequedad cutánea, picazón, disminución del apetito, dolor torácico, toxicidad en el hígado, niveles elevados de transaminasas (enzimas hepáticas), ictericia (color amarillento de piel y ojos), disfunción eréctil, disminución del deseo sexual y depresión.

Poco frecuentes:

IF-2019-910671 IS APNADGA#ANMARES

APODERADA M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A.

Página 41 de 43

Enfermedad pulmonar intersticial (una inflamación de los pulmones). Se han notificado fallecimientos. Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), hinchazón en la piel y urticaria.

Raros:

Fallo hepático. Se han notificado fallecimientos, aumento de la sensibilidad a la luz solar.

Frecuencia no conocida:

Cambios en el electrocardiograma ECG (prolongación del intervalo QT).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: <u>fvigilancia@raffo.com.ar</u>, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

No utilice RAFFOLUTIL después de la fecha de vencimiento que se encuentra en el envase.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente, desde 15° C hasta 30° C, fuera de la acción de la luz directa y humedad.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

El principio activo de RAFFOLUTIL es bicalutamida.

Los demás componentes de RAFFOLUTIL 50 mg son: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *.

Los demás componentes de RAFFOLUTIL 150 mg son: lactosa de compresión directa, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, Opadry blanco *, óxido de hierro

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMAT

Farm, KARIMA A. FLORES CO-DIRECTORA TÉCNICA APODERADA M.N. 11562 - M.P. 14128

Página 42 de 43

amarillo (C.I: 77492).

*Componentes del Opadry blanco: dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y polisorbato 80, c.s.

Presentación:

RAFFOLUTIL 50 mg: envases conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

RAFFOLUTIL 150 mg: envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28 y 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL.

CERTIFICADO NR. 46.979

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TECNICA: Marina L. Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional Nº 40 s/nº esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Fecha de última revisión: / /

IF-2019-91067115-APN-DGA#ANMATORES DIRECTORA TECNICA APODERADA M.N. 11562 - M.P. 14128 MONTE VERDE S.A.

Página 43 de 43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas Anexo

Número:
Referencia: EX-2019-55503097- MONTE VERDE - Inf. pacientes - Certificado N46.979
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE Date: 2019.10.24 08:24:15 -03:00