



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-7075-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Septiembre de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000358-21-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000358-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.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 LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial REMERAT y nombre/s genérico/s DIMETILFUMARATO, 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 LABORATORIO VARIFARMA S.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_VERSION03.PDF / 0 - 08/08/2022 12:43:04, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 08/08/2022 12:43:04, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 14/06/2021 20:08:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 14/06/2021 20:08:56 .

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 LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 08/08/2022 12:43:04 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° 1-0047-2000-000358-21-0

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.09.02 09:38:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.02 09:38:26 -03:00

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de rotulo envase secundario
	<p>REMERAT</p> <p>240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

REMERAT **DIMETILFUMARATO 240 mg** **Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes contiene: Dimetilfumarato 240,0 mg. Excipientes: Glóbulos de azúcar 25-30#; Copolímero del ácido metacrílico Tipo A; Povidona K30; Dibutil ftalato; Polisorbato 80; Aceite de Castor hidrogenado polioxil 40. Cápsula: FD&C Amarillo #10 (Amarillo de quinolina) (CI 47005); Carmoisina (Azorrubina) (CI 14720); FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090); Rojo ponceau 4R (CI 16255); Dióxido de titanio (CI 77891); Gelatina.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Presentación: Estuche conteniendo 56 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N°

Elaborador en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1407BQP), Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Rev. Abril 2021



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de rotulo envase primario</p>
	<p>REMERAT</p> <p>240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes</p>	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

REMERAT
DIMETILFUMARATO 240 mg
Laboratorio Varifarma S.A.
VÍA ORAL

Lote:

Vencimiento:



CASAIS Fernando Ariel
 CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
 CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
 GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>REMERAT</p> <p>240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes</p>	

PROYECTO DE PROSPECTO

REMERAT DIMETILFUMARATO 240 MG Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula con microgránulos gastrorresistentes de REMERAT 240 mg contiene:

Dimetilfumarato	240,00 mg
Glóbulos de azúcar 25-30#	144,00 mg
Copolímero del ácido metacrílico Tipo A	57,60 mg
Povidona K30	19,20 mg
Dibutil ftalato	14,40 mg
Polisorbato 80	2,40 mg
Aceite de castor hidrogenado polioxil 40	2,40 mg
FD&C Amarillo #10 (Amarillo de quinolina) (CI 47005)	0,029 mg
Carmoisina (Azorrubina) (CI 14720)	0,007 mg
FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090)	0,026 mg
Rojo ponceau 4R (CI 16255)	0,052 mg
Dióxido de titanio (CI 77891)	0,455 mg
Gelatina	118,43010 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico – Inmunomodulador.
Código ATC: L04AX07

INDICACIONES

REMERAT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

FARMACOLOGICA

Mecanismos de acción

El mecanismo mediante el cual Dimetilfumarato ejerce sus efectos terapéuticos en la Esclerosis Múltiple no se conoce por completo. Los estudios preclínicos indican que las respuestas farmacodinámicas de Dimetilfumarato parecen estar principalmente

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

mediadas por la activación de la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2). El Dimetilfumarato ha demostrado regular al alza los genes antioxidantes dependientes de Nrf2 en los pacientes (por ejemplo, NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1; [NQ01]).

Efectos farmacodinámicos:

Efectos en el sistema inmunitario

En los estudios preclínicos y clínicos, Dimetilfumarato demostró tener propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El Dimetilfumarato y el monometilfumarato, el metabolito principal del Dimetilfumarato, redujeron significativamente la actividad de las células inmunitarias y la posterior liberación de citocinas proinflamatorias en respuesta a los estímulos inflamatorios en modelos preclínicos. En estudios clínicos en pacientes con psoriasis, el Dimetilfumarato afectó a los fenotipos linfocitarios mediante la regulación a la baja de los perfiles de citocinas proinflamatorias (TH1, TH17) y fomentó la producción antiinflamatoria (TH2). El Dimetilfumarato demostró tener actividad terapéutica en múltiples modelos de lesión inflamatoria y neuroinflamatoria. En estudios de fase III en pacientes con EM, tras el tratamiento con Dimetilfumarato, el recuento medio de linfocitos disminuyó en un promedio de aproximadamente el 30 % del valor basal a lo largo del primer año y posteriormente se estabilizó.

FARMACOCINETICA

Absorción

Dimetilfumarato administrado por vía oral se somete a una rápida hidrólisis presistémica por las esterasas y se convierte en su principal metabolito, el monometilfumarato, que también es activo. El Dimetilfumarato no es cuantificable en el plasma tras su administración oral. Por lo tanto, todos los análisis farmacocinéticos relacionados con el Dimetilfumarato se realizaron con concentraciones de monometilfumarato en plasma.

El $T_{m\acute{a}x}$ de monometilfumarato es de 2 a 2,5 horas. Como son cápsulas con microgránulos gastroresistentes, la absorción no comienza hasta que salen del estómago (generalmente en menos de 1 hora). Tras la administración de 240 mg dos veces con alimentos, la mediana del pico ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 1,72 mg/L y la exposición global (AUC) fue de 8,02 h.mg/L en los sujetos con Esclerosis Múltiple. En general, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (120 mg a 360 mg).

Los alimentos no afectan de forma clínicamente significativa a la exposición de Dimetilfumarato. Sin embargo, Dimetilfumarato debe tomarse con alimentos ya que mejora la tolerabilidad con respecto a los acontecimientos adversos de rubefacción o gastrointestinales.

Distribución

El volumen de distribución aparente tras la administración oral de 240 mg de Dimetilfumarato oscila entre 60 y 90 L. La unión del monometilfumarato a la proteína plasmática humana oscila generalmente entre el 27% y el 40%.

Biotransformación

El Dimetilfumarato se metaboliza extensamente, excretándose menos de un 0,1% de la dosis como Dimetilfumarato sin alterar en la orina. Inicialmente se metaboliza por las esterasas, que están por todas partes en el aparato digestivo, en la sangre y en los tejidos, antes de alcanzar la circulación general. Se produce un metabolismo adicional

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

mediante el ciclo del ácido tricarboxílico, sin intervención del sistema del citocromo P450 (CYP). Un estudio de dosis únicas con 240 mg de ¹⁴C-Dimetilfumarato identificó la glucosa como el metabolito predominante en el plasma humano. Otros metabolitos circulantes incluyeron el ácido fumárico, el ácido cítrico y el monometilfumarato. El metabolismo posterior del ácido fumárico ocurre mediante el ciclo del ácido tricarboxílico, siendo la exhalación de CO₂ la vía principal de eliminación.

Eliminación

La exhalación de CO₂ es la vía principal de eliminación del Dimetilfumarato, que representa el 60% de la dosis. La eliminación renal y fecal son las vías secundarias de eliminación, que representan el 15,5% y el 0,9% de la dosis respectivamente. La semivida terminal del monometilfumarato es corta (aproximadamente 1 hora), sin presencia de monometilfumarato circulante a las 24 horas en la mayoría de las personas. Con dosis múltiples de Dimetilfumarato en el régimen terapéutico no se produce acumulación del fármaco original o del monometilfumarato.

La exposición al Dimetilfumarato aumenta aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis únicas y múltiples dentro del intervalo de dosis estudiado de 120 mg a 360 mg.

Linealidad

La exposición al Dimetilfumarato aumenta aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis únicas y múltiples dentro del intervalo de dosis estudiado de 120 mg a 360 mg.

Poblaciones especiales

El sexo y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del Dimetilfumarato. No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes de 65 años o mayores.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

Dado que la vía renal es la vía secundaria de eliminación del Dimetilfumarato y representa menos del 16% de la dosis administrada, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Dado que el Dimetilfumarato y el monometilfumarato se metabolizan por las esterasas, sin intervención del sistema CYP450, no se llevó a cabo una evaluación de la farmacocinética en personas con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

Posología

La dosis recomendada de 240 mg dos veces al día.

Se debe tomar con alimentos. En pacientes que experimentan rubefacción o reacciones adversas gastrointestinales, la toma de Dimetilfumarato con alimentos puede mejorar la tolerabilidad.

Pacientes en edad avanzada

En base al modo de acción del principio activo, en teoría no existen motivos para realizar ningún ajuste de la dosis en las personas de edad avanzada.

Insuficiencia hepática y renal

En función de los estudios de farmacología clínica, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis. No obstante, se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Dimetilfumarato en niños menores de 10 años con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes de 10 a 18 años.

Forma de administración

Vía oral.

No se debe triturar, dividir, disolver, chupar, ni masticar la cápsula o el contenido de la misma, ya que el recubrimiento entérico de los microgránulos evita los efectos irritantes en el intestino.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Dimetilfumarato o a alguno de los excipientes.

Sospecha o confirmación de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Análisis de sangre/laboratorio

Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal en los ensayos clínicos en sujetos tratados con Dimetilfumarato (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar una evaluación de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) antes de iniciar el tratamiento, después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.

El tratamiento con Dimetilfumarato puede inducir daño hepático, incluido un aumento de las enzimas hepáticas (≥ 3 veces el límite superior de normalidad [LSN]) y un aumento de los niveles de bilirrubina total (≥ 2 veces el LSN). El tiempo hasta la aparición puede ser instantáneo, al cabo de varias semanas o incluso más tarde. Se ha observado que estas reacciones adversas remiten tras la suspensión del tratamiento. Se recomienda realizar una evaluación de las aminotransferasas séricas (p. ej., alanina aminotransferasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]) y de los niveles séricos de

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Los pacientes tratados con Dimetilfumarato pueden desarrollar linfopenia (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato, se debe realizar un hemograma completo actualizado, que incluya linfocitos. Si el recuento de linfocitos está por debajo de los límites normales, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato. No se ha estudiado Dimetilfumarato en pacientes que ya presentan recuentos de linfocitos bajos y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes. Dimetilfumarato no se debe administrar a pacientes con linfopenia grave (recuento de linfocitos $< 0,5 \times 10^9/L$).

Tras iniciar el tratamiento, se deben realizar hemogramas completos, que incluyan evaluación de linfocitos, cada 3 meses.

Debido a un aumento del riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), se recomienda intensificar el control de los pacientes con linfopenia de la siguiente manera:

- Se debe suspender el tratamiento con Dimetilfumarato en los pacientes con linfopenia grave prolongada (recuentos linfocitarios $< 0,5 \times 10^9/L$) que persistan durante más de 6 meses debido a un aumento del riesgo de desarrollar LMP.
- En los pacientes con reducciones moderadas continuas de los recuentos de linfocitos $\geq 0,5 \times 10^9/L$ y $< 0,8 \times 10^9/L$ durante más de seis meses, se debe volver a evaluar la relación beneficio/riesgo del tratamiento con Dimetilfumarato.
- En los pacientes con recuentos linfocitarios por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN), definido por el rango de referencia del laboratorio local, se recomienda realizar un control regular de los recuentos absolutos de linfocitos. Se deben considerar factores adicionales que podrían justificar el riesgo individual de desarrollar LMP (ver apartado de LMP a continuación).

Se debe realizar un seguimiento de los recuentos linfocitarios hasta que vuelvan a los valores normales. Una vez restablecidos, y en ausencia de opciones terapéuticas alternativas, la decisión de reanudar o no el tratamiento con Dimetilfumarato después de la interrupción del tratamiento se debe basar en el juicio clínico.

Resonancia Magnética (RM)

Antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato, se debe disponer de una RM basal (normalmente realizada en los 3 meses anteriores) a modo de referencia. Se debe considerar la necesidad de realizar más RM de acuerdo con las recomendaciones nacionales y locales. Se puede considerar la realización de una RM como parte del control estrecho en aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP. En caso de sospecha clínica de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente para fines diagnósticos.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con Dimetilfumarato. La LMP es una infección oportunista causada por el virus John-Cunningham (VJC), que puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

Se han producido casos de LMP con Dimetilfumarato y con otros medicamentos que contienen fumaratos en el contexto de linfopenia (recuentos de linfocitos por debajo del LIN). La linfopenia prolongada de moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de Dimetilfumarato; sin embargo, este riesgo no se puede excluir en pacientes con linfopenia leve.

Los factores adicionales que podrían contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar LMP en casos de linfopenia son:

- Duración del tratamiento con Dimetilfumarato. Los casos de LMP han ocurrido después de, aproximadamente, 1 a 5 años de tratamiento, aunque se desconoce la relación exacta con la duración del tratamiento.
- Descensos notables en los recuentos de linfocitos T, CD4+ y, especialmente, CD8+, que son importantes para la defensa inmunológica, y
- Tratamiento inmunodepresor o inmunomodulador previo (ver a continuación)

Los médicos deben evaluar a sus pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de trastorno neurológico y, de ser así, si esos síntomas son típicos de la esclerosis múltiple (EM) o son posiblemente indicativos de LMP.

Se debe suspender el tratamiento con Dimetilfumarato y es necesario realizar las evaluaciones diagnósticas oportunas ante el primer signo o síntoma indicativo de LMP, incluyendo la determinación de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los síntomas de la LMP pueden parecerse a los de un brote de esclerosis múltiple (EM). Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, trastornos visuales y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que producen confusión y cambios de personalidad. Los médicos deben estar especialmente atentos a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no notar. Además, se debe recomendar al paciente que informe a su pareja o cuidador acerca del tratamiento, ya que es posible que ellos noten síntomas que el paciente desconoce.

Únicamente se puede desarrollar LMP en presencia de una infección por el VJC. Se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el efecto de la linfopenia en la exactitud de la prueba de anticuerpos anti-VJC en los pacientes tratados con Dimetilfumarato. Asimismo, se debe tener en cuenta que un resultado negativo en la prueba de anticuerpos anti-VJC (en presencia de recuentos normales de linfocitos) no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

Si un paciente desarrolla LMP, el tratamiento con Dimetilfumarato se debe suspender permanentemente.

Tratamiento previo con inmunosupresores o inmunomoduladores

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad y la eficacia de Dimetilfumarato al cambiar a los pacientes desde otros tratamientos modificadores de la enfermedad a Dimetilfumarato. Es posible que el tratamiento previo con inmunosupresores contribuya al desarrollo de LMP en los pacientes tratados con Dimetilfumarato.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

Se han producido casos de LMP en pacientes tratados previamente con Natalizumab, para el que la LMP es un riesgo establecido. Los médicos deben conocer que los casos de LMP que se producen después de una interrupción reciente del tratamiento con Natalizumab pueden no tener linfopenia.

Además, la mayoría de los casos de LMP confirmados con Dimetilfumarato se produjeron en pacientes con un tratamiento previo con inmunomoduladores.

Al cambiar a los pacientes desde otro tratamiento modificador de la enfermedad a Dimetilfumarato, se debe tener en cuenta la semivida y el modo de acción del otro tratamiento para evitar un efecto inmunológico aditivo y al mismo tiempo reducir el riesgo de reactivación de la EM. Se recomienda realizar un hemograma completo antes de iniciar Dimetilfumarato y periódicamente durante el tratamiento (ver Análisis de sangre/laboratorio más arriba).

Insuficiencia renal y hepática grave

No se ha estudiado el uso de Dimetilfumarato en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Enfermedad gastrointestinal activa grave

No se ha estudiado el uso de Dimetilfumarato en pacientes con enfermedad gastrointestinal activa grave y, por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Rubefacción

Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de sufrir reacciones de rubefacción de intensidad leve, moderada o incluso graves, probablemente asociados a reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas.

La administración de REMERAT con alimentos puede reducir la incidencia de rubefacción. Alternativamente, la administración de aspirina sin cubierta entérica (hasta una dosis de 325 mg) 30 minutos antes de la dosificación de REMERAT puede reducir la incidencia o gravedad de los sofocos.

En ensayos clínicos publicados, 3 pacientes de un total de 2560 tratados con Dimetilfumarato experimentaron síntomas de rubefacción graves que fueron probablemente reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Estos acontecimientos no pusieron en peligro la vida de los pacientes, pero sí requirieron hospitalización. Tanto los médicos que prescriban este medicamento como los pacientes deben ser conscientes de esta posibilidad en caso de sufrir reacciones de rubefacción graves.

Infecciones

Si un paciente desarrolla una infección grave será necesario considerar la suspensión del tratamiento con REMERAT y se deberán sopesar los riesgos y los beneficios antes de reiniciar el tratamiento. Es necesario instruir a los pacientes en tratamiento con REMERAT para que notifiquen síntomas de infección al médico. Los pacientes con infecciones graves no deben iniciar el tratamiento con REMERAT hasta que la infección o infecciones se resuelvan.

Infecciones por herpes zóster

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

Se han producido casos de herpes zóster con Dimetilfumarato. La mayoría no fueron graves; sin embargo, se han notificado casos graves de herpes zóster diseminado, herpes zóster oftálmico, herpes zóster ótico, infección neurológica por herpes zóster, meningoencefalitis por herpes zóster y meningomielitis por herpes zóster. Estos acontecimientos pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes en tratamiento con Dimetilfumarato en busca de signos y síntomas de herpes zóster, especialmente cuando se ha notificado linfopenia simultánea. Si se produce herpes zóster, se debe administrar un tratamiento adecuado. Se considerará la posibilidad de interrumpir el tratamiento con Dimetilfumarato en pacientes con infecciones graves hasta que estas se hayan resuelto.

Anafilaxia

REMERAT puede causar anafilaxia y angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento, y pueden ser graves y potencialmente mortales. Los signos y síntomas incluyen: Disnea, hipoxia, hipotensión, angioedema, exantema o urticaria. Los pacientes deben ser instruidos para interrumpir su administración y buscar atención médica inmediata en caso de que experimente signos y síntomas de anafilaxia o angioedema. El tratamiento no se debe reanudar.

Inicio del tratamiento

El tratamiento con Dimetilfumarato se debe iniciar gradualmente para reducir la aparición de rubefacción y de reacciones adversas gastrointestinales.

Síndrome de Fanconi

Se han notificado casos de síndrome de Fanconi para un medicamento que contiene Dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico. El diagnóstico precoz del síndrome de Fanconi y la interrupción del tratamiento con Dimetilfumarato son importantes para prevenir la aparición de insuficiencia renal y osteomalacia, ya que el síndrome es habitualmente reversible. Los signos más importantes son: Proteinuria, glucosuria (con niveles normales de azúcar en sangre), hiperaminoaciduria y fosfaturia (posiblemente simultánea a hipofosfatemia). Es posible que la progresión incluya síntomas como poliuria, polidipsia y debilidad muscular proximal. Raramente puede producirse osteomalacia hipofosfatémica con dolor óseo no localizado, fosfatasa alcalina elevada en suero y fracturas por sobrecarga. Es importante destacar que el síndrome de Fanconi puede ocurrir sin niveles elevados de creatinina o filtración glomerular baja. En caso de síntomas poco claros, se debe considerar el síndrome de Fanconi y se deben realizar las pruebas apropiadas.

INTERACCIONES

No se ha estudiado Dimetilfumarato en combinación con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras y, por lo tanto, se debe tener precaución durante el uso concomitante. En los estudios clínicos de Esclerosis Múltiple, el tratamiento concomitante de las recaídas con un ciclo corto de corticosteroides intravenosos no se asoció a un aumento clínicamente relevante de las infecciones.

Se puede considerar la administración concomitante de vacunas inactivadas de conformidad con los calendarios de vacunación nacionales durante el tratamiento con Dimetilfumarato.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en pacientes tratados con Dimetilfumarato. Las vacunas atenuadas pueden conllevar un mayor riesgo de infección clínica y no deben administrarse a pacientes tratados con Dimetilfumarato a no ser que, en casos excepcionales, este riesgo potencial este compensado con el riesgo de no vacunar a esta persona.

Durante el tratamiento con REMERAT, se debe evitar el uso simultáneo de otros derivados del ácido fumárico (tópicos o sistémicos).

En los seres humanos, el Dimetilfumarato se metaboliza de forma extensa por las esterasas antes de alcanzar la circulación sistémica y se produce un metabolismo adicional a través del ciclo del ácido tricarbóxico, sin ninguna implicación del sistema del citocromo P450 (CYP). No se identificaron posibles riesgos de interacciones con otros medicamentos en los estudios *in vitro* de inhibición e inducción de CYP, en un estudio de glicoproteína P ni en los estudios de unión a proteínas del Dimetilfumarato y del monometilfumarato (el metabolito principal del Dimetilfumarato).

Se realizaron pruebas clínicas para detectar posibles interacciones entre el Dimetilfumarato y los medicamentos frecuentemente utilizados en pacientes con Esclerosis Múltiple, el interferón beta-1a intramuscular y el acetato de Glatiramer, y no alteraron el perfil farmacocinético del Dimetilfumarato.

La administración de ácido acetilsalicílico sin película entérica, 30 minutos antes de Dimetilfumarato, no altera el perfil farmacocinético de Dimetilfumarato y redujo la incidencia y la intensidad de la rubefacción. No obstante, no se recomienda el uso a largo plazo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la rubefacción. Es necesario considerar los riesgos potenciales asociados al tratamiento con ácido acetilsalicílico antes de administrar este fármaco en combinación con Dimetilfumarato.

El tratamiento simultáneo con medicamentos nefrotóxicos (como los aminoglucósidos, diuréticos, AINES o Litio) puede aumentar el potencial de reacciones adversas renales (por ejemplo, proteinuria) en pacientes que toman Dimetilfumarato.

El consumo de cantidades moderadas de alcohol no alteró la exposición a Dimetilfumarato y no se asoció a un aumento de reacciones adversas. El consumo de grandes cantidades de bebidas alcohólicas sin diluir (con un volumen de alcohol superior al 30%) puede dar lugar al aumento de la velocidad de disolución de Dimetilfumarato y por lo tanto al aumento de la frecuencia de reacciones adversas gastrointestinales.

En estudios *in vitro* de inducción del citocromo P450 (CYP) no se observó interacción entre Dimetilfumarato y los anticonceptivos orales. Aunque no se espera que haya interacciones, se deben considerar medidas anticonceptivas no hormonales con Dimetilfumarato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Dimetilfumarato en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar REMERAT durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos apropiados. REMERAT solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario y si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Dimetilfumarato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Dimetilfumarato en la fertilidad humana. En estudios preclínicos no sugirió que el Dimetilfumarato se asocie a un mayor riesgo de reducción de la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas, notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Dimetilfumarato, se presentan en la siguiente tabla. La incidencia de las siguientes reacciones adversas se expresa según las siguientes frecuencias:

- 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 $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órgano del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Gastroenteritis	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	No conocida
	Herpes zóster ¹	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	Frecuente
	Leucopenia	Frecuente
	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente
	Anafilaxia ¹	No conocida
	Disnea ¹	No conocida
	Hipoxia ¹	No conocida
	Hipotensión ¹	No conocida
	Angioedema ¹	No conocida

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small> <small>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA</small> <small>ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</small>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

Trastornos del sistema nervioso	Sensación de quemazón	Frecuente
Trastornos vasculares	Rubefacción	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor en la parte superior del abdomen	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Vómitos	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Gastritis	Frecuente
	Trastornos gastrointestinales	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Aumento de aspartato-aminotransferasa	Frecuente
	Aumento de alanina-aminotransferasa	Frecuente
	Daño hepático inducido por el medicamento ¹	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuente
	Exantema	Frecuente
	Eritema	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuente
Exploraciones complementarias	Cetonas detectadas en orina	Muy frecuente
	Albumina presente en orina	Frecuente
	Disminución del número de leucocitos	Frecuente

¹ Reacciones adversas reportadas durante la experiencia de poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Rubefacción

La rubefacción normalmente se describe como rubefacción o sofocos, pero puede incluir otros acontecimientos (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picazón y sensación de quemazón).

Los acontecimientos de rubefacción suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimentan rubefacción, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Dimetilfumarato.

Gastrointestinales

Los acontecimientos gastrointestinales suelen manifestarse al principio del tratamiento (sobre todo durante el primer mes) y en los pacientes que experimenten acontecimientos

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

gastrointestinales, estos acontecimientos pueden producirse de forma intermitente durante el tratamiento con Dimetilfumarato.

Transaminasas hepáticas

Podría observarse un aumento de las transaminasas hepáticas. En la mayoría de los pacientes pueden ser < 3 veces el límite superior de normalidad (LSN). La mayor incidencia de aumentos de las transaminasas hepáticas se observa sobre todo durante los primeros 6 meses de tratamiento.

Linfopenia

El número medio de linfocitos desciende durante el primer año, alcanzado posteriormente una meseta. Como promedio, el número de linfocitos disminuye aproximadamente un 30% del valor basal. La mediana y la media del número de linfocitos permanecen dentro de los límites de la normalidad.

No se observa un aumento de la incidencia de infecciones y de infecciones graves en los pacientes con un número de linfocitos < $0,8 \times 10^9/L$ o < $0,5 \times 10^9/L$. Se puede observar un aumento transitorio en el número de eosinófilos durante los dos primeros meses de tratamiento.

Infecciones, incluidas LMP e infecciones oportunistas

Con la administración de Dimetilfumarato se han notificado casos de infecciones por el virus de John Cunningham (VJC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede ser mortal o producir una discapacidad grave.

En varios casos de LMP donde se habían determinado los subgrupos de linfocitos T en el momento del diagnóstico de la LMP, se observó que los recuentos de linfocitos T CD8+ disminuyeron a < $0,1 \times 10^9/L$, mientras que las reducciones de los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron variables (en un rango de < $0,05$ a $0,5 \times 10^9/L$) y se relacionaron más con la gravedad general de la linfopenia (< $0,5 \times 10^9/L$ a < LIN). En consecuencia, en estos pacientes aumentó la proporción de CD4+/CD8+.

La linfopenia prolongada moderada a grave parece aumentar el riesgo de desarrollar LMP con la administración de Dimetilfumarato; sin embargo, también se ha observado LMP en pacientes con linfopenia leve. Además, la mayoría de los casos de LMP durante la experiencia poscomercialización se produjeron en pacientes > 50 años.

Se han notificado casos de infección por herpes zóster con el uso de Dimetilfumarato.

Anomalías de laboratorio

La determinación de cetonas en orina (1 + o superior) puede dar positiva. No se observaron consecuencias clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Los niveles de 1,25-dihidroxitamina D pueden disminuir en los pacientes tratados con Dimetilfumarato y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentar, aunque los valores medios de ambos parámetros pueden permanecer dentro de los límites de la normalidad.

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

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

“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”

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Las reacciones adversas descritas a continuación se observaron en animales con niveles de exposición similares a los clínicos.

Mutagénesis

El Dimetilfumarato y el monometilfumarato no fueron mutagénicos en ensayos *in vitro*. El Dimetilfumarato no fue clastogénico en ensayos *in vivo*.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad del Dimetilfumarato en roedores. En los ratones, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 75 mg/kg/día, a la exposición equivalente (AUC) a la dosis recomendada en humanos. En las ratas, la incidencia de carcinoma tubular renal aumentó con la dosis de 100 mg/kg/día, una exposición aproximadamente 2 veces superior a la exposición con la dosis recomendada en humanos. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para el riesgo en los seres humanos.

La incidencia de papiloma y carcinoma epidermoides en el estómago no glandular (anteestómago) aumentó con una exposición equivalente a la dosis recomendada en humanos en ratones y con una exposición inferior a la dosis recomendada en humanos en ratas (en base al AUC). El anteestómago de los roedores no tiene un equivalente en los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

La administración oral de Dimetilfumarato a ratas macho a dosis de 75, 250 y 375 mg/kg/día antes y durante el apareamiento no produjo ningún efecto en la fertilidad de los machos. La administración oral de Dimetilfumarato a ratas hembra a dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día antes y durante el apareamiento, y hasta el día 7 de gestación, indujo una reducción en el número de fases estrales en 14 días y aumentó el número de animales con diestro prolongado con la dosis más alta analizada (11 veces la dosis recomendada en base al AUC). Sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al número de fetos viables concebidos.

Se ha demostrado que el Dimetilfumarato atraviesa la placenta y entra en la sangre fetal en ratas y conejos. No se observaron malformaciones con ninguna dosis de Dimetilfumarato en ratas o conejos. La administración de Dimetilfumarato a dosis orales de 25, 100 y 250 mg/kg/días a ratas gestantes durante el periodo de la organogénesis dio lugar a efectos adversos en las madres con dosis 4 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC, y un peso bajo de los fetos y retraso en la osificación (falanges metatarsianas y de las patas traseras) con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. El peso fetal más bajo y el retraso en la osificación

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

se consideraron secundarios a la toxicidad materna (menor peso corporal y menor consumo de alimentos).

La administración oral de Dimetilfumarato con dosis de 25, 75, y 150 mg/kg/día a conejas gestantes durante la organogénesis no tuvo ningún efecto en el desarrollo embriofetal y dio lugar a un menor peso corporal en las madres con dosis 7 veces superiores a la dosis recomendada y un mayor número de abortos con dosis 16 veces superiores a la dosis recomendada, en base al AUC.

La administración oral de Dimetilfumarato con dosis de 25, 100 y 250 mg/kg/día a ratas durante la gestación y la lactancia dio lugar a un menor peso corporal en las crías y retrasos en la maduración sexual en los machos con dosis 11 veces superiores a la dosis recomendada en base al AUC. No hubo efectos en la fertilidad en las crías. El menor peso corporal de las crías se consideró secundario a la toxicidad materna.

SOBREDOSIS

Se han notificado casos de sobredosis con Dimetilfumarato. Los síntomas descritos en estos casos fueron coherentes con el perfil de reacciones adversas conocido de Dimetilfumarato. No se conoce ninguna intervención terapéutica para potenciar la eliminación de Dimetilfumarato ni hay ningún antídoto conocido. En caso de sobredosis, se recomienda iniciar un tratamiento de apoyo sintomático según esté clínicamente indicado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
 - Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648
 - Hospital Fernández; (011) 4801-7767 / 4808-2655
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

PRESENTACIONES

REMERAT 240 mg: Estuche conteniendo 56 cápsulas con microgránulos gastrorresistentes.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

 <p>VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i></p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	<p>REMERAT</p> <p>240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes</p>	

Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1407BQP), Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica

Fecha última revisión: Agosto 2022



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

INFORMACION PARA EL PACIENTE

REMERAT DIMETILFUMARATO 240 mg Cápsulas con microgránulos gastrorresistentes Vía oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le receto este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es REMERAT y para que se utiliza?
2. ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar REMERAT y durante el tratamiento?
3. ¿Como debo tomar REMERAT?
4. ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener REMERAT?
5. ¿Cómo debo conservar REMERAT?
6. Información adicional

1. ¿QUE ES REMERAT Y PARA QUE SE UTILIZA?

REMERAT contiene Dimetilfumarato.

Dimetilfumarato se utiliza para tratar la Esclerosis Múltiple (EM remitente-recurrente). La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta al sistema nervioso central (SNC), que incluye el cerebro y la médula espinal. La EM remitente-recurrente se caracteriza por presentar ataques repetidos (brotos) de síntomas de afectación neurológica. Los síntomas varían de un paciente a otro, pero suelen incluir: Dificultades para andar,

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

alteraciones del equilibrio y problemas visuales. Estos síntomas pueden desaparecer por completo cuando el brote llega a su fin, pero algunos problemas pueden permanecer.

¿Cómo funciona REMERAT?

REMERAT actúa impidiendo que el sistema de defensa del organismo dañe el cerebro y la médula espinal. Esto también puede ayudar a retrasar el futuro deterioro de su EM.

2. ¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR REMERAT Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

No debe tomar REMERAT:

- Si es alérgico al Dimetilfumarato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si se sospecha que sufre una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o si la LMP se ha confirmado.

Otros Medicamentos y REMERAT

Tenga especial cuidado:

Debe informar a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento como los siguientes:

- Medicamentos que contienen **ésteres del ácido fumárico (fumaratos)** utilizados para tratar la psoriasis.
- Medicamentos que **afectan al sistema inmunitario del organismo**, incluidos otros medicamentos utilizados para tratar la EM, tales como Fingolimod, Natalizumab, Teriflunomida, Alemtuzumab, Ocrelizumab o Cladribina, o algunos tratamientos normalmente usados para el **cáncer** (Rituximab o Mitoxantrona).
- Medicamentos que **afectan a los riñones**, incluidos algunos **antibióticos** (utilizados para tratar las infecciones), **diuréticos** (comprimidos que aumentan la eliminación de orina), ciertos tipos de **analgésicos** (como el Ibuprofeno u otros antiinflamatorios similares, y medicamentos de venta sin receta) y medicamentos que contienen **litio**.
- El uso de Dimetilfumarato y la administración de determinados tipos de vacunas (vacunas atenuadas) podría causarle una infección y por lo tanto se debe evitar.

Toma de REMERAT con alcohol

Después de tomar REMERAT se debe evitar durante la primera hora el consumo de más de una pequeña cantidad (más de 50 mL) de bebidas alcohólicas fuertes (con un volumen de alcohol de más del 30%, como los licores) porque el alcohol puede interactuar con este medicamento. Puede producir una inflamación del estómago (gastritis), especialmente en personas con tendencia a padecer esta afección.

Embarazo y lactancia

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No utilice REMERAT durante el embarazo a no ser que lo haya hablado con su médico.
- Se desconoce si los componentes de REMERAT pasan a la leche materna. No se debe usar durante la lactancia. Su médico le ayudará a decidir si debe dejar de amamantar, o si debe dejar de tomar REMERAT. Esta decisión conlleva sopesar los beneficios de la lactancia para su hijo y los beneficios del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce el efecto de REMERAT sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Su médico le dirá si su enfermedad le permite conducir y utilizar máquinas de forma segura.

Tenga en cuenta que:

- Se han identificado casos de una infección oportunista llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al tratamiento con Dimetilfumarato. La LMP puede presentarse con síntomas similares a los de la esclerosis múltiple, y debe consultar a su médico inmediatamente si aparecen síntomas de nueva alteración neurológica (por ejemplo, disfunción motora, síntomas cognitivos o psiquiátricos)
- REMERAT puede afectar al número de **glóbulos blancos, los riñones y el hígado.**

Antes de comenzar con su administración, su médico debe hacerle un análisis de sangre para obtener un recuento de glóbulos blancos y comprobar que sus riñones e hígado funcionan correctamente. A su vez, su médico le hará estudios periódicamente durante el tratamiento. Si presenta una disminución del número de glóbulos blancos durante el tratamiento, el médico puede considerar medidas analíticas adicionales o interrumpir su tratamiento.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar REMERAT si tiene:

- Una enfermedad renal grave
- Una enfermedad hepática grave
- Una enfermedad del estómago o del intestino
- Una infección grave (por ejemplo, neumonía)

Puede producirse herpes zóster (culebrilla) durante el tratamiento con REMERAT. En algunos casos, se han producido complicaciones graves. **Debe informar inmediatamente a su médico** si sospecha que tiene alguno de los síntomas de la culebrilla.

Si piensa que su EM está empeorando (p. ej., debilidad o cambios visuales) o nota la aparición de algún síntoma nuevo, hable directamente con su médico, ya que podrían ser síntomas de una infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad grave que puede causar la muerte o producir una discapacidad grave.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

Se ha notificado un trastorno renal poco común pero grave (síndrome de Fanconi) para un medicamento que contiene Dimetilfumarato en combinación con otros ésteres del ácido fumárico, y que se utiliza para tratar la psoriasis (una enfermedad de la piel). Si nota que está orinando más, tiene más sed y bebe más de lo normal, sus músculos parecen más débiles, se rompe un hueso o simplemente tiene dolores y molestias, informe a su médico lo antes posible para que esto pueda ser investigado más a fondo.

Niños y adolescentes

REMERAT no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años. La seguridad y la eficacia de Dimetilfumarato en este grupo de edades se desconocen.

3. ¿CÓMO DEBO TOMAR REMERAT?

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

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis habitual

240 mg dos veces al día.

- Las cápsulas se deben tomar enteras, con algo de agua. No parta, triture, disuelva, ni chupe o mastique las cápsulas porque se podrían incrementar algunos efectos adversos.
- Tome Dimetilfumarato con alimentos ya que ayuda a reducir algunos de los frecuentes efectos adversos.

Si toma más REMERAT del que debe

Si toma demasiadas cápsulas, informe a su médico inmediatamente.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o llame a un Centro de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2655
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

Si olvidó tomar REMERAT

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

Puede tomar la dosis olvidada si trascurren al menos 4 horas entre las dosis. De lo contrario, espere hasta la hora de las siguientes dosis.

Si interrumpe el tratamiento con REMERAT

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

4. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER REMERAT?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos graves

REMERAT podría disminuir su recuento de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco de la sangre). Un recuento de glóbulos blancos bajo puede aumentar el riesgo de infección, incluida la infección rara del cerebro llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP puede causar la muerte o producir una discapacidad grave. La LMP se ha producido después de 1 a 5 años de tratamiento, por lo que su médico debe seguir controlando sus leucocitos durante todo el tratamiento y usted debe permanecer atento a cualquier posible síntoma de LMP, tal y como se describe a continuación. El riesgo de LMP podría ser mayor si previamente ha tomado algún medicamento que haya empeorado el funcionamiento de su sistema inmunitario.

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de un brote de la EM. Los síntomas pueden incluir una debilidad nueva o empeoramiento de la debilidad en un lado del cuerpo; torpeza; cambios en la visión, en el pensamiento o en la memoria; o confusión o cambios de personalidad, o dificultad para hablar y comunicarse que podrían persistir por más de varios días. Por consiguiente, es muy importante que hable con su médico tan pronto como sea posible si cree que su EM está empeorando o si observa cualquier síntoma nuevo mientras está en tratamiento con REMERAT. Además, infórmele a su pareja o cuidadores sobre su tratamiento. Es posible que surjan síntomas de los cuales no se percate por su cuenta.

→ **Llame al médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas**

Efectos graves

Reacciones alérgicas: Son poco frecuentes y pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas.

El enrojecimiento de la cara o del cuerpo (rubefacción) es un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Sin embargo, si tiene enrojecimiento de la cara o del cuerpo y presenta alguno de los siguientes signos debe dejar de tomar REMERAT y llamar al médico inmediatamente:

- Hinchazón de cara, labios, boca o lengua.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastrorresistentes	

- Silbidos al respirar, dificultad respiratoria o falta de aliento.
- Mareos o pérdida del conocimiento

Esto podría entonces constituir una reacción alérgica grave

Leucoencefalopatía progresiva múltiple: Es una infección inusual del cerebro que puede conducir a la muerte o una severa incapacidad, cuya frecuencia es no conocida, ya que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*):

- Enrojecimiento de la cara o del cuerpo
- Sensación de calor, calor, sensación de ardor o picazón (rubefacción)
- Heces acuosas (diarrea)
- Náuseas o vómitos
- Dolor o retorcijones de estómago

Tomar el medicamento con alimentos puede ayudar a reducir los efectos adversos anteriores.

Mientras se está en tratamiento con REMERAT es frecuente que los análisis de orina presenten cetonas (unas sustancias que se producen naturalmente en el organismo). Consulte a su médico sobre cómo tratar estos efectos adversos. Su médico podrá reducirle la dosis. No reduzca la dosis a no ser que su médico se lo indique.

Efectos adversos frecuentes (*Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*):

- Inflamación de la mucosa intestinal (gastroenteritis)
- Vómitos
- Indigestión (dispepsia)
- Inflamación de la mucosa del estómago (gastritis)
- Trastornos gastrointestinales
- Sensación de ardor
- Sofocos, sensación de calor
- Picor de piel (prurito)
- Exantema
- Manchas rosáceas o rojizas acompañadas de picor en la piel (eritema)

Efectos adversos frecuentes, que pueden aparecer en los análisis de sangre o de orina:

- Niveles bajos de glóbulos blancos (linfopenia, leucopenia) en sangre. Un descenso de los glóbulos blancos puede hacer que el cuerpo tenga menos capacidad para combatir infecciones.
- Si tiene una infección grave (como una neumonía) comuníquesele a su médico inmediatamente.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	REMERAT 240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes	

- Proteínas (albúmina) en orina.
- Aumento en las enzimas hepáticas (ALT, AST) en sangre.

Efectos adversos poco frecuentes (*Pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas*):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Reducción de las plaquetas sanguíneas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Inflamación del hígado y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas (*ALT o AST simultáneamente con bilirrubina*)
- Herpes Zóster (culebrilla) con síntomas como ampollas, ardor, picazón o dolor de la piel, habitualmente en un lado de la parte superior del cuerpo o de la cara, y otros síntomas, como fiebre y debilidad en las primeras etapas de la infección, seguido de entumecimiento, picazón o manchas rojas con dolor intenso.

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.

SOBREDOSIFICACION

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2655
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

5. CONSERVACION DE REMERAT

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

6. INFORMACION ADICIONAL DE REMERAT

Presentación

REMERAT 240 mg: Estuche conteniendo 56 cápsulas de color azul y marrón

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de información para paciente</p>
	<p>REMERAT</p> <p>240 mg cápsulas con microgránulos gastroresistentes</p>	

Composición

El principio activo es Dimetilfumarato.

Cada cápsula de REMERAT 240 mg contiene: Glóbulos de azúcar 25-30#; Copolímero del ácido metacrílico Tipo A; Povidona K30; Dibutil ftalato; Polisorbato 80; Aceite de Castor hidrogenado polioxil 40 Cápsula: FD&C Amarillo #10 (Amarillo de quinolina) (CI 47005); Carmoisina (Azorrubina) (CI 14720); FD&C Azul #1 (Azul brillante) (CI 42090); Rojo ponceau 4R (CI 16255); Dióxido de titanio (CI 77891); Gelatina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

“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”

Elaborado en: Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1407BQP), Argentina.

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

Última Actualización: Agosto 2022



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

9 de septiembre de 2022

DISPOSICIÓN N° 7075**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59750****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000358-21-0****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

DIMETILFUMARATO 120 mg## DESISTIDA ## - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES	No Corresponde
DIMETILFUMARATO 240 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS GASTRORRESISTENTES	671571



BARLARO Claudia Alicia
CUIL 27142711139

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 09 DE SEPTIEMBRE DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 7075**ANEXO****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59750**

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: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REMERAT

Nombre Genérico (IFA/s): DIMETILFUMARATO

Concentración: 240 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS
GASTRORRESISTENTES

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)
--

DIMETILFUMARATO 240 mg

Excipiente (s)

COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO TIPO A 57,6 mg MICROGRANULADO
POVIDONA K 30 19,2 mg MICROGRANULADO
DIBUTIL FTALATO 14,4 mg MICROGRANULADO
POLISORBATO 80 2,4 mg MICROGRANULADO
GELATINA 118,43 mg CÁPSULA
ESFERAS DE AZUCAR 144 mg MICROGRANULADO
POLIOXIL 40 ACEITE DE CASTOR HIDROGENADO 2,4 mg MICROGRANULADO
COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,02856 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO CARMOISINA (CI 14720) 0,00714 mg CÁPSULA
COLORANTE ROJO PUNZO 4R (CI 16255) 0,05236 mg CÁPSULA
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,45542 mg CÁPSULA
COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,02642 mg CÁPSULA

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 8 BISTERS CON 7 CÁPSULAS CON MICROGRÁNULOS GASTRORRESISTENTES CADA UNO

Presentaciones: 56

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR 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

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

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AX07

Acción terapéutica: Antineoplásico – Inmunomodulador

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: REMERAT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L	174/22	VIRGILIO 844/56 (PLANTA A)	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA S.R.L	174/22	VIRGILIO 844/56 (PLANTA A)	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA 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



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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000358-21-0



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