



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8197

BUENOS AIRES, 05 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006617-09-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES para la especialidad medicinal denominada: RIAMET / ARTEMETERO - LUMEFANTRINA, inscrita en el REM con el Certificado N° 49.480.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Handwritten signature and initials.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A. N. M. A. T.

DISPOSICIÓN N°

8197

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 312 y 313 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°  
**8197**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. a fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES para la especialidad medicinal denominada RIAMET / ARTEMETERO - LUMEFANTRINA, inscripta en el REM con el Certificado N° 49.480, autorizada por Disposición ANMAT N° 0945/01.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS DISPERSABLES según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.480 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8197**

Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-006617-09-7

DISPOSICION Nº

m.b. **8197**

*M. Orsingher*

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

*[Handwritten mark]*



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8197**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.480 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A.. para la especialidad medicinal denominada RIAMET / ARTEMETERO - LUMEFANTRINA, otorgada según Disposición N° 4905/04 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-007195-00-9.

Nombre Comercial: RIAMET

Genérico/s: ARTEMETERO - LUMEFANTRINA

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DISPERSABLES

Clasificación ATC: P01BE52

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: Es una asociación de artemetero y lumefantrina en dosis fijas que se comporta como un esquizonticida hemático. Está indicado para el tratamiento (incluido el tratamiento de reserva para casos de urgencia) de niños y lactantes con infecciones agudas y no complicadas por plasmodium falciparum o con infecciones mixtas por P. falciparum.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A. N. M. A. T.

Dado que este producto es eficaz contra las cepas farmacosensibles o farmacorresistentes de *P. falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones maláricas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antimaláricos. Tratamiento de reserva en casos de urgencias: la mayoría de los turistas y viajeros no inmunizados pueden conseguir atención médica rápidamente si sospechan que han contraído una infección malárica. No obstante, es posible que una minoría expuesta a riesgo de infección no pueda conseguir atención en un plazo de 24 horas desde la aparición de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios de asistencia médica. En tales casos, se aconseja la prescripción de este producto para que los padres o el cuidador lo lleven consigo y se lo puedan administrar al niño que viaja con ellos (como tratamiento de reserva en caso de urgencia) se tomarán en consideración las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antimaláricos.

Concentración: ARTEMETERO 20,00 mg, LUMEFANTRINA 120,00 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: ARTEMETERO 20,00 mg, LUMEFANTRINA 120,00 mg.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Excipientes: Celulosa microcristalina 61,00 mg, Croscarmelosa sódica 8,40 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 4,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,20 mg, Polisorbato 80 0,50 mg, Crospovidona 35,70 mg, Sacarina sódica 8,00 mg, Estearato de Magnesio 5,40 mg, Aroma Vainillinum Alia c.s.p. mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: Blister de PCTFE + ALUMINIO

Presentación: Envases conteniendo 18 comprimidos dispersables.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 18 comprimidos dispersables.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: No conservar a temperatura superior a 30° C.

Proteger de la humedad.

Condición de Expendio: Bajo Receta

Pais de origen de Elaboracion, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: USA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Domicilio del establecimiento elaborador: 25 Old Mill Road, NY 10901, Suffern, USA.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Proyecto de Rótulos de fojas 267 a 269 y Prospectos a fojas 270 a 311 a desglosar de fojas 267, 270 a 283 los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 49.480.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.480, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes... **05.DIC.2011**

Expediente N° 1-0047-0000-006677-09-7

DISPOSICION N°:

**8197**

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





**PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA**

**RIAMET®**

**ARTEMETERO/LUMEFANTRINA**

**8197**

**Comprimidos dispersables**

**Venta bajo receta**

**Industria Estadounidense**

**FORMULA**

Cada comprimido dispersable de Riamet® contiene:

Artemetero.....20 mg

Lumefantrina.....120 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 61,00 mg; croscarmelosa sódica 8,40 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 4,00 mg; dióxido de silicio coloidal 2,20 mg; polisorbato 80 0,50 mg; crospovidona 35,70 mg; sacarina sódica 8,00 mg; estearato de magnesio 5,40 mg, aroma vanillinum alia c.s.p.

Posología: Según prescripción médica

No conservar a temperatura superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 49.480

Envases conteniendo 18 comprimidos dispersables.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Elaborado en:

Novartis Pharmaceuticals Corporation, Suffern, Estados Unidos de América

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

® Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

ORIGINAL  
197



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO  
Novartis

**RIAMET®**  
**ARTEMETERO/LUMEFANTRINA**  
Comprimidos dispersables  
Venta bajo receta

Industria Estadounidense

**FORMULA**

Cada comprimido dispersable de Riamet® contiene:

Artemetero.....20 mg  
Lumefantrina.....120 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 61,00 mg; croscarmelosa sódica 8,40 mg;  
hidroxipropilmetilcelulosa 4,00 mg; dióxido de silicio coloidal 2,20 mg;  
polisorbato 80 0,50 mg; crospovidona 35,70 mg; sacarina sódica 8,00 mg;  
estearato de magnesio 5,40 mg, aroma vanillinum alia c.s.p.

**ACCION TERAPEUTICA**

Antimalárico (Código ATC: P01B E52).

**INDICACIONES**

Riamet® es una asociación de artemetero y lumefantrina en dosis fijas que se comporta como un esquizonticida hemático. Está indicado para el:

Tratamiento (incluido el tratamiento de reserva para casos de urgencia) de niños y lactantes con infecciones agudas y no complicadas por *Plasmodium falciparum* o con infecciones mixtas por *P. falciparum*. Dado que Riamet® es eficaz contra las cepas farmacosensibles o farmacorresistentes de *P. falciparum*, también se recomienda para combatir las infecciones maláricas contraídas en zonas donde los parásitos pueden ser resistentes a otros antimaláricos.

Tratamiento de reserva en casos de urgencia:

La mayoría de los turistas y viajeros no inmunizados pueden conseguir atención médica rápidamente si sospechan que han contraído una infección malárica. No obstante, es posible que una minoría expuesta a riesgo de infección no pueda conseguir atención en un plazo de 24 horas desde la aparición de los síntomas, sobre todo si se encuentran en zonas aisladas y lejos de los servicios de asistencia médica. En tales casos, se aconseja la prescripción de Riamet® dispersable para que los padres o el cuidador lo lleven consigo y se lo puedan administrar al niño que viaja con ellos (como tratamiento de reserva en caso de urgencia).

Se tomarán en consideración las directrices oficiales sobre el uso adecuado de antimaláricos.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES**

*Acción Farmacológica*

Grupo farmacoterapéutico: Antimalárico, esquizonticida hemático.

Novartis Argentina S.Á.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



Riamet® contiene artemetero y lumefantrina asociados en proporción fija (1:6). El artemetero es un acetal quiral semisintético derivado de la sustancia natural artemisinina. La lumefantrina es la mezcla racémica de un derivado sintético del fluoreno. Al igual que otros antimaláricos (quinina, mefloquina, halofantrina), la lumefantrina pertenece a la familia de los arilaminoalcoholes. El lugar de acción antiparasitaria de ambos componentes es la vacuola alimenticia del parásito de la malaria, donde se cree que interfieren en la conversión del hemo (un intermedio tóxico que se forma durante la degradación de hemoglobina) en la hemozoína no tóxica, que es un pigmento malárico. Se piensa que la lumefantrina inhibe el proceso de polimerización, mientras que el artemetero produce metabolitos reactivos como resultado de la interacción de su puente peróxido con el hierro del hemo. Tanto el artemetero como la lumefantrina ejercen una acción secundaria, que supone la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas del parásito malárico. Los datos de los estudios efectuados *in vitro* e *in vivo* indican que Riamet® no induce resistencia.

La actividad antimalárica de la asociación lumefantrina-artemetero (en Riamet®) es mayor que la de cualquiera de dichas sustancias por separado. En un ensayo comparativo con doble ciego que se efectuó en China en un grupo de adultos ( $n=157$ ), la tasa de curación después de 28 días fue del 94% al administrar Riamet® en forma de 4 dosis, frente al 90% con la lumefantrina y al 46% con el artemetero en monoterapia, basándose en la población por intención de tratar (población IT). En la población evaluada, las tasas de curación a los 28 días fueron del 100% con Riamet®, del 92% con la lumefantrina en monoterapia y del 55% con el artemetero en monoterapia. En las zonas con cepas endémicas multirresistentes de *P. falciparum* y en la población residente en dichas zonas, las tasas de curación a los 28 días con el régimen de seis dosis (administrado por espacio de 60 o 96 h) fueron del 81% y 90% con Riamet®, frente al 94% y 96% con mefloquina-artesunato (datos basados en la población IT). En la población evaluada, las tasas de curación a los 28 días fueron del 97% y del 95% con Riamet® y del 100% con mefloquina-artesunato.

En los 319 adultos con gametocitos, la mediana del tiempo hasta la eliminación de los gametocitos fue de 96 horas con Riamet®. Riamet® produjo una eliminación más rápida de los gametocitos que cualquier fármaco de referencia distinto de mefloquina-artesunato. Riamet® es eficaz contra los estadios sanguíneos de *Plasmodium vivax*, pero no contra hipnozoítos (ver "Advertencias").

En los adultos no inmunizados que vivían en zonas sin malaria, pero que lo contrajeron al viajar a zonas endémicas, se observó un perfil de eficacia y seguridad similar. En un ensayo sin ciego en adultos ( $n=165$ ), la tasa de curación después de 28 días al administrar Riamet® en forma de 6 dosis fue del 96% (119/124) en la población evaluada y del 74,1% (120/162) en la población IT. La diferencia entre las tasas de curación de la población evaluada y la población IT se debe a un grupo de 38 pacientes que fueron excluidos de la población evaluada por los siguientes motivos: 33 se perdieron de vista durante el seguimiento (19 sin evaluación y 14 con eliminación del parásito después de 7 días pero sin evaluación de la eficacia después de 28 días) y 5 tomaron medicamentos no permitidos en el protocolo junto con Riamet®. En el análisis de la población IT se consideró que el tratamiento había fracasado en todos estos pacientes.

### Datos de eficacia en lactantes y niños

En un ensayo aleatorizado, en el que el investigador desconocía la asignación del tratamiento, y donde se comparó la eficacia de 6 dosis de Riamet® en comprimidos dispersables frente a los comprimidos dispersables (tritutados) en niños de 12 años o menos que pesaban entre 5 y 35 Kg y cuya dosis se basó en el peso, las tasas de curación parasitológica (corregida) después de 28 días fueron del 97,8 % y 98,5 % en la población incluida en el análisis principal, respectivamente, y del 95 % y 96,2 % en la población IT, respectivamente.

En un ensayo clínico multicéntrico realizado sin ciego en África en 310 niños que pesaban entre 5 y 25 Kg y que recibieron 6 dosis de Riamet® en función del peso, la tasa de curación parasitológica (corregida) después de 28 días fue del 93,9 % en promedio en la población IT y del 96,7 % en la población evaluada.

Los ensayos clínicos no incluyeron niños de países donde la malaria no es endémico.

**Prolongación del intervalo QT/QTc:** En un ensayo con grupos paralelos en adultos voluntarios sanos que incluyó un grupo placebo y un grupo comparativo tratado con moxifloxacina ( $n=42$  por grupo), la administración del régimen de 6 dosis de Riamet® se asoció con una prolongación del intervalo QTcF. Con respecto a los valores iniciales, las medias de las variaciones registradas después de 68, 72, 96 y 108 horas de la primera dosis fueron de 7,45, 7,29, 6,12 y 6,84 ms, respectivamente, 156 y 168 horas después de la primera dosis, las variaciones del intervalo QTcF frente a los valores iniciales no fueron diferentes de cero. Ningún sujeto presentó un aumento  $>30$  ms con respecto a los valores iniciales, ni una elevación absoluta  $>500$  ms. El grupo comparativo tratado con la moxifloxacina se asoció con una prolongación del intervalo QTcF frente al placebo 12 horas después de la administración de una dosis única, con una variación mínima de 14,1 ms registrada 1 hora después de la dosis.

En ensayos clínicos en niños, un paciente (0,1%) presentó una prolongación  $>500$  ms del intervalo QTcB, y ninguno una prolongación  $>500$  ms del intervalo QTcF. En ensayos clínicos en adultos se registró una prolongación  $>500$  ms del intervalo QTcB en el 0,9 % de los pacientes, y una prolongación  $>500$  ms del intervalo QTcF en el 0,3 %.

No se han notificado reacciones adversas atribuibles a una prolongación del intervalo QTc (p.ej.: síncope, muerte súbita).

### Farmacocinética

La caracterización farmacocinética de Riamet® se ha visto limitada por la falta de una formulación intravenosa y la extrema variabilidad interindividual e intraindividual de las concentraciones plasmáticas de artemetero y la lumefantrina y los parámetros farmacocinéticos derivados (AUC,  $C_{m\acute{a}x}$ ).

### Absorción

El artemetero se absorbe con bastante rapidez y se detectan concentraciones máximas en el plasma unas 2 horas después de la administración del medicamento. La absorción de la lumefantrina (un compuesto extremadamente lipófilo) empieza después de un período de latencia de unas 2 horas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 a 8 horas después de la administración. Los alimentos aumentan la absorción de artemetero y



lumefantrina: cuando Riamet® se administra con una comida rica en grasas voluntarios sanos, la biodisponibilidad relativa de artemetero aumenta más del doble y la de lumefantrina unas dieciseis veces más con respecto a la administración en ayunas. Los alimentos aumentan asimismo la absorción de lumefantrina en los pacientes con malaria, aunque en menor grado (aproximadamente el doble), lo cual se atribuye al menor contenido graso de los alimentos que consumen los pacientes gravemente enfermos. Los datos de interacción con alimentos indican que la absorción de lumefantrina en ayunas es muy deficiente (si se asigna un 100% a la absorción de fármaco después de ingerir una comida rica en grasas, la cantidad absorbida en condiciones de ayuno sería inferior al 10% de la dosis). Así pues, se debe alentar a los pacientes a que ingieran el medicamento con su dieta habitual en cuanto toleren la comida.

### Distribución

*In vitro*, el porcentaje de unión a proteínas séricas humanas del artemetero y la lumefantrina es elevado (95,4% y 99,7%, respectivamente). La dihidroartemisinina también se une dichas proteínas (entre un 47 y un 76%). La unión a las proteínas del plasma humano es lineal.

### Biotransformación

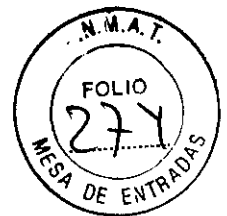
El artemetero se metaboliza rápidamente y de forma extensa (el metabolismo de primer paso es considerable). Los microsomas hepáticos humanos metabolizan el artemetero y lo transforman en el metabolito principal biológicamente activo dihidroartemisinina (por desmetilación), principalmente mediante el citocromo CYP3A4/5. La farmacocinética de este metabolito también ha sido descrita en seres humanos *in vivo*. El cociente entre el AUC de artemetero y el AUC de dihidroartemisinina es de 1,2 tras la administración de una dosis única y de 0,3 después de la administración de 6 dosis por espacio de 3 días. Se ha indicado que el artemetero y la dihidroartemisinina ejercen un leve efecto inductor de la actividad de CYP3A4, pero no cabe esperar que ello plantee problemas en la población general de pacientes.

Con la administración repetida de Riamet®, disminuyen notoriamente las concentraciones plasmáticas de artemetero y aumentan las concentraciones del metabolito activo (dihidroartemisinina), aunque no de forma estadísticamente significativa. Esto confirma la inducción de la enzima responsable del metabolismo del artemetero. Las pruebas clínicas de esta inducción coinciden con los datos *in vitro* descritos en el apartado "Interacciones".

La lumefantrina es N-desbutilada, especialmente por la CYP3A4, en microsomas hepáticos humanos. *In vivo* (en los perros y las ratas), la conjugación de lumefantrina con el ácido glucurónico ocurre de forma directa y después de la biotransformación oxidativa.

En el ser humano, la exposición sistémica al metabolito desbutil-lumefantrina, cuyo efecto antiparasitario *in vitro* es entre 5 y 8 veces mayor que el de la lumefantrina, representó menos del 1 % de la exposición al compuesto original.

*In vitro*, la lumefantrina inhibe de manera significativa la actividad de la CYP2D6 en concentraciones plasmáticas terapéuticas (ver "Contraindicaciones" e "Interacciones").



### Eliminación

El artemetero y la dihidroartemisinina se eliminan del plasma rápidamente con una vida media de eliminación de unas 2 horas. La lumefantrina se elimina de forma muy lenta y tiene una semivida terminal de 2 o 3 días en voluntarios sanos y de 4 o 6 días en pacientes afectados de malaria por *P. falciparum*. Características demográficas como el sexo y el peso carecen de efectos clínicos importantes sobre la farmacocinética de Riamet®.

En voluntarios sanos, ni lumefantrina ni artemetero fueron encontrados en orina luego de la administración de Riamet®, y la excreción urinaria de dihidroartemisinina aumentó menos de 0,01% de la dosis de artemetero. En animales (ratas y perros), no se detectó artemetero inalterado en las heces ni en la orina debido a su rápida y exhaustiva metabolización durante el primer paso. Lumefantrina fue excretada inalteradamente en materia fecal y en trazas solo en orina. Los metabolitos de ambos componentes fueron eliminados en bilis, materia fecal y orina.

### Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes

No se han realizado ensayos farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La mayoría de los pacientes con malaria aguda presentan algún grado de trastorno hepático o renal. En los estudios clínicos, el perfil de eventos adversos no difirió entre los pacientes con función hepática normal y aquellos con trastorno leve o moderado de la función. No se necesitan ajustes específicos de dosis en los pacientes con trastornos leves o moderados de la función hepática.

En los estudios clínicos, el perfil de eventos adversos no difirió entre los pacientes con función renal normal o aquellos con trastornos leves o moderados. Hubo pocos pacientes con daño renal severo. Basado en los datos farmacocinéticos en sujetos sanos que muestran una excreción renal nula o insignificante de lumefantrina, artemetero y dihidroartemisinina, no se aconseja el ajuste de la dosis de Riamet® dispersable en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se deberá ejercer cautela cuando se administre Riamet® dispersable a pacientes con insuficiencia hepática o renal severa (ver "ADVERTENCIAS").

Si se ajusta la dosis en función del peso del paciente pediátrico con malaria (entre 5 y 35 Kg), la exposición sistémica al artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina es comparable a la obtenida con la posología recomendada en los adultos con malaria.

### Datos sobre toxicidad preclínica

#### Toxicidad general

Los principales cambios observados en los estudios de toxicidad tras la administración repetida guardaban relación con la actividad farmacológica en los eritrocitos y se acompañaban de hematopoyesis secundaria reactiva.

#### Mutagenia

No se han detectado signos de mutagenia en los ensayos *in vitro* o *in vivo* realizados con la asociación de artemetero-lumefantrina (en proporción 1:6, respectivamente). En la prueba de los micronúcleos se observó mielotoxicidad

con todas las dosis (500, 1000 y 2000 mg/Kg), pero la recuperación fue prácticamente total 48 horas después de la administración de la dosis.

### Carcinogenia

Como el tratamiento es breve, no se han realizado estudios de carcinogenia con la asociación artemetero-lumefantrina.

### Estudios de toxicidad en la reproducción

Los estudios de toxicidad oral en la reproducción efectuados en ratas que recibieron la asociación de artemetero-lumefantrina revelaron signos de toxicidad materna y un aumento de pérdidas tras implantación con dosis superiores a 50 mg/kg (que corresponden aproximadamente a unos 7 mg/Kg de artemetero). La asociación de artemetero y lumefantrina, en dosis de 25 mg/kg (equivalente a unos 3,6 mg de artemetero/Kg), no ejerció efectos embriotóxicos en la rata. En los conejos que recibieron la asociación de artemetero-lumefantrina por vía oral, se observó toxicidad materna y un aumento de pérdida tras implantación con dosis de 175 mg/Kg (unos 25 mg/Kg de artemetero), pero la dosis inmediatamente inferior de 105 mg/kg (unos 15 mg/Kg de artemetero) no produjo ninguno de los efectos inducidos por el tratamiento.

Las dosis de lumefantrina de hasta 1000 mg/Kg no han evidenciado indicios de toxicidad maternoembrionaria ni de fetotoxicidad o teratogenia en las ratas o los conejos.

Se sabe que las artemisininas son embriotóxicas en los animales. Los estudios de toxicidad en la reproducción con derivados de la artemisinina revelaron un aumento de pérdidas tras implantación y signos de teratogenia (baja incidencia de malformaciones óseas y cardiovasculares) en ratas que recibieron dosis de 6 mg/kg de artesunato y 19,4 mg/kg de artemetero. En las ratas, la dosis no tóxica de artemetero fue de 3 mg/Kg. En los conejos, el artemetero produjo toxicidad materna y un aumento de pérdidas tras implantación en dosis de 30 mg/Kg, pero no resultó tóxico para las progenitoras, embriones ni fetos en dosis de hasta 25 mg/Kg. En dichos animales, la menor dosis de artesunato (5 mg/Kg), un derivado de la artemisinina, produjo un pequeño número de malformaciones cardiovasculares y óseas.

La dosis embriotóxica del artemetero, de 20 mg/Kg/día en ratas, representa exposiciones al artemetero y a la dihidroartemisinina similares a las alcanzadas en el ser humano.

### Farmacología cardiovascular

En los estudios de toxicidad en el perro se observaron signos de prolongación del intervalo QTc, pero solamente con dosis superiores a las humanas (a partir de 600 mg/Kg/día). En un ensayo en que se utilizaron canales de HERG expresados de manera estable en células HEK293 *in vitro*, la lumefantrina y el metabolito principal, la lumefantrina desbutilada, fueron capaces de inhibir levemente una de las corrientes responsables de la repolarización cardíaca. Dicha potencia bloqueante fue menor que la de otros antimaláricos estudiados. Basándose en las CI<sub>50</sub> estimadas, el orden de la potencia de bloqueo de las corrientes de HERG fue: halofantrina (CI<sub>50</sub> = 0,04 µM) > cloroquina (2,5 µM) > mefloquina (2,6 µM) > desbutil-lumefantrina (5,5 µM) > lumefantrina (8,1 µM). Un ensayo en voluntarios sanos indicó que puede producirse una prolongación del intervalo QTcF con la posología estándar de Riamet®.



## POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Comprimidos dispersables para administración oral. El o los comprimidos correspondientes a una dosis deben disgregarse por completo en un volumen pequeño de agua (unos 10 mL por comprimido). Agite con suavidad y administre la solución al paciente sin demora. Enjuague el vaso con otro volumen pequeño de agua (unos 10 mL) y administre la solución al paciente enseguida.

Luego de tomar la dosis, se deben ingerir alimentos o bebidas de alto contenido graso (por ejemplo, leche). Con frecuencia, los pacientes que padecen de malaria aguda son reacios a ingerir alimentos. Es necesario animar a los pacientes a que reanuden su dieta habitual tan pronto como puedan tolerar la comida, pues ello mejora la absorción de artemetero y lumefantrina.

Si el paciente padece vómitos en el plazo de 1 hora tras la administración, se debe repetir la dosis.

El comprimido dispersable está indicado únicamente para los lactantes y los niños. Los adolescentes y los adultos disponen de una formulación aparte de comprimidos.

### Tratamiento usual y tratamiento de reserva en casos de urgencia

El tratamiento debe administrarse en el momento del diagnóstico inicial o cuando aparezcan los síntomas.

### Posología para lactantes y niños de entre 5 y 35 Kg de peso y hasta 12 años de edad

Se recomienda un tratamiento consistente en 6 dosis de 1 a 3 comprimidos dispersables cada una, en función del peso corporal.

De 5 Kg a menos de 15 Kg de peso corporal: 1 comprimido dispersable en el momento del diagnóstico inicial, 1 comprimido dispersable después de 8 horas y luego 1 comprimido dispersable dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los 2 días siguientes (el ciclo completo comprende 6 comprimidos dispersables).

De 15 Kg a menos de 25 Kg de peso corporal: 2 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 2 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 2 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo comprende 12 comprimidos dispersables).

De 25 Kg a menos de 35 Kg de peso corporal: 3 comprimidos dispersables en una sola toma en el momento del diagnóstico inicial, 3 comprimidos dispersables después de 8 horas y luego 3 comprimidos dispersables dos veces al día (por la mañana y la noche) durante los dos días siguientes (el ciclo completo comprende 18 comprimidos dispersables).

### Posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática entre leve y moderada

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La mayoría de los pacientes con malaria aguda presentan algún grado de trastorno hepático o renal. En los estudios clínicos, el perfil de eventos adversos no difirió entre los pacientes con función hepática normal y aquellos con trastorno leve o moderado de la función. No se necesitan



ajustes específicos de dosis en los pacientes con trastornos leves o moderados de la función hepática.

En los estudios clínicos, el perfil de eventos adversos no difirió entre los pacientes con función renal normal o aquellos con trastornos leves o moderados. Hubo pocos pacientes con daño renal severo. Basado en los datos farmacocinéticos en sujetos sanos que muestran una excreción renal nula o insignificante de lumefantrina, artemetero y dihidroartemisinina, no se aconseja el ajuste de la dosis de Riamet® dispersable en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Se deberá ejercer cautela cuando se administre Riamet® dispersable a pacientes con insuficiencia hepática o renal severa (ver "ADVERTENCIAS").

### Infecciones nuevas o que recrudecen

Los datos provenientes de un número limitado de pacientes tratados con Riamet® indican que las infecciones nuevas o recrudescentes pueden tratarse con un segundo ciclo de tratamiento.

### CONTRAINDICACIONES

Riamet® dispersable está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al artemetero, la lumefantrina o a cualquiera de los excipientes de Riamet® dispersable.
- En los pacientes con malaria grave según la definición de la OMS.
- Primer trimestre del embarazo, si se dispone de otros antimaláricos adecuados y eficaces (ver "Embarazo").
- En los pacientes con antecedentes familiares de prolongación congénita del intervalo QTc o de muerte súbita o de cualquier otro proceso clínico que pueda prolongar el intervalo QTc, como son los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas sintomáticas, bradicardia de interés clínico o cardiopatía grave.
- Pacientes tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QTc tales como:
  - antiarrítmicos de las clases IA y III,
  - neurolépticos, antidepresivos,
  - ciertos antibióticos, lo cual incluye algunos fármacos de las siguientes clases: macrólidos, fluoroquinolonas, imidazol y antimicóticos de la familia de los triazoles,
  - ciertos antihistamínicos no sedantes (terfenadina, astemizol),
  - cisaprida.
- Pacientes aquejados de trastornos del equilibrio electrolítico, por ejemplo, hipopotasemia o hipomagnesemia.

En los pacientes que toman fármacos metabolizados por la enzima citocrómica CYP2D6 (por ejemplo, la flecainida, el metoprolol, la imipramina, la amitriptilina y la clomipramina).

### ADVERTENCIAS

No se ha estudiado el uso profiláctico de Riamet®; por consiguiente, Riamet® no está indicado como tratamiento preventivo.

Tampoco ha sido evaluado como tratamiento de la malaria cerebral o de otras manifestaciones graves de la malaria complicada, como son el edema pulmonar o la insuficiencia renal.

Riamet® no está indicado ni tampoco ha sido evaluado como tratamiento de la malaria por *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale*, aunque algunos pacientes de los ensayos clínicos presentaban coinfecciones por *P. falciparum* y *P. vivax* en el momento inicial del ensayo. Riamet® presenta actividad contra los estadios hemáticos de *Plasmodium vivax*, pero no es activo contra los hipnozoítos.

Como otros antimaláricos (p. ej.: halofantrina, quinina, quinidina), Riamet® puede prolongar el intervalo QTc, aunque no se han notificado reacciones adversas clínicas atribuibles a este efecto (como síncope o muerte súbita) (ver "Acción Farmacológica").

No se han estudiado ni la eficacia ni la inocuidad de Riamet® en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (ver "Farmacocinética").

Se debe observar atentamente al paciente que manifieste aversión por los alimentos durante la terapia, pues el riesgo de agravamiento puede ser mayor.

Si el estado del paciente se agrava mientras toma Riamet®, se debe instaurar un tratamiento antimalárico diferente sin tardanza. En tales casos, se aconseja vigilar el ECG y tomar medidas para corregir cualquier trastorno electrolítico. Se debe tener presente que la lumefantrina tiene un semivida de eliminación larga a la hora de administrar quinina a pacientes previamente tratados con Riamet®.

## PRECAUCIONES

### Precaución al coadministrar Riamet® con otros medicamentos

**Coadministración con otros antimaláricos:** los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son limitados, por lo que Riamet® no debe coadministrarse con otros antimaláricos salvo si no existe otra opción terapéutica. Debe tenerse en cuenta la semivida de eliminación prolongada de la lumefantrina al administrar quinina a pacientes que recibían anteriormente Riamet®.

**Pacientes tratados previamente con otros antimaláricos:** Si se prescribe Riamet® tras la administración de mefloquina o quinina, será necesario vigilar atentamente la ingestión de alimentos (en el caso de la mefloquina) o el ECG (en el caso de la quinina). En los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con halofantrina, Riamet® debe administrarse cuanto menos un mes después de la última dosis de halofantrina.

**Coadministración con otros fármacos:** Riamet® no debe coadministrarse con fármacos metabolizados por la CYP2D6 (ver "Contraindicaciones") y se recomienda precaución al asociarlo con sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4 ya que podría modificar los efectos terapéuticos de algunos de estos fármacos (ver "Interacciones" y "Farmacocinética").

### Interacciones

Aunque la probabilidad de que ocurran interacciones entre Riamet® y otros fármacos es mínima, dada la administración breve y el índice terapéutico amplio de Riamet®, se han llevado a cabo tres estudios específicos de interacciones

farmacocinéticas y farmacodinámicas en voluntarios sanos con el ketonazol (un potente inhibidor de la CYP3A4), la mefloquina y la quinina.

#### Interacciones con otros antimaláricos

Los pacientes que tomen Riamet® pueden haber recibido otros antimaláricos de forma reciente, de modo que se procedió a estudiar las interacciones entre la mefloquina y la quinina en voluntarios sanos. La administración oral de la mefloquina antes de Riamet® no produjo efecto alguno en las concentraciones plasmáticas del artemetero ni en el cociente de concentraciones de artemetero/dihidroartemisinina, pero se observó una reducción significativa (del 30 al 40%) de las concentraciones plasmáticas ( $C_{máx}$  y AUC) de la lumefantrina, posiblemente debido a una menor absorción por la disminución de la producción de bilis inducida por la mefloquina. Debe instarse a los pacientes que tomen el medicamento con alimentos a fin de compensar esta disminución de la biodisponibilidad

La administración i.v. simultánea de quinina (10 mg/Kg de peso corporal) y Riamet® no modificó las concentraciones plasmáticas de lumefantrina o quinina. Las concentraciones plasmáticas de artemetero y dihidroartemisinina tendían a ser más bajas. En este estudio, la administración de Riamet® a 14 individuos no modificó el intervalo QTc. La infusión intravenosa de quinina sola a otras 14 personas causó una prolongación pasajera del intervalo QTc, congruente con la conocida cardiotoxicidad de la quinina. Este efecto fue levemente superior, pero significativo, cuando la quinina se administró por vía intravenosa a otros 14 individuos después de la toma de Riamet®. Parece, pues, que la administración previa de Riamet® potencia el riesgo de prolongación del QTc asociado a la administración intravenosa de quinina.

En un ensayo clínico realizado en Tailandia, algunos pacientes recibieron Riamet® tras el fracaso del tratamiento con la mefloquina o la quinina. Ciento veintiún pacientes recibieron Riamet® sin tratamiento antimalárico previo, pero 34 y 9 de ellos tenían cantidades detectables de quinina y mefloquina, respectivamente, cuando se inscribieron en el estudio. En tales pacientes, los perfiles farmacocinético y toxicológico de Riamet® fueron similares a los de los pacientes sin concentraciones detectables de otros antimaláricos.

#### Interacción con un inhibidor de la CYP450 3A4 (ketoconazol)

Tanto el artemetero como la lumefantrina son metabolizados principalmente por la CYP3A4 y, en concentraciones terapéuticas, no inhiben esta enzima. La administración oral de ketoconazol con Riamet® aumentó ligeramente ( $\leq 2$  veces) la exposición al artemetero, la dihidroartemisinina y la lumefantrina en los adultos sanos. Dicho aumento de exposición a la asociación antimalárica no se acompañó de un mayor número de efectos secundarios o de cambios en las magnitudes electrocardiográficas. Según este estudio, no se considera necesario adaptar la dosis de Riamet® en los pacientes con malaria por *P. falciparum* cuando Riamet® se administre con el ketoconazol u otro inhibidor potente de la CYP3A4.

#### Interacción con antirretrovíricos

No se han realizado ensayos formales de interacciones farmacológicas entre Riamet® y antirretrovíricos.



Dado que los inhibidores de la proteasa presentan pautas variables de inhibición, inducción o competición por la CYP3A4, es necesario ejercer cautela a la hora de administrarlos, solos o asociados entre sí, con Riamet®.

#### Interacción con enzimas del citocromo P450

Mientras que los ensayos *in vitro* realizados con concentraciones terapéuticas de artemetero no revelaron una inhibición significativa de las enzimas del citocromo P450, el artemetero y la dihidroartemisinina ejercieron un ligero efecto inductor de la actividad de la forma CYP3A4. Aunque los cambios fueron generalmente de escasa magnitud y no cabe esperar que planteen problemas en la población general de pacientes, es posible que la inducción de la CYP3A4 altere los efectos terapéuticos de los medicamentos metabolizados principalmente por esta enzima.

La lumefantrina inhibe la CYP2D6 *in vitro*. Ello puede revestir interés clínico si el compuesto tiene un bajo índice terapéutico. Está contraindicada la administración conjunta de Riamet® con fármacos metabolizados por esta isoforma (como pueden ser los neurolépticos y los antidepresivos tricíclicos; ver "Contraindicaciones").

#### Embarazo

Los datos de la experimentación animal indican que Riamet® puede producir graves defectos congénitos cuando se administra en el primer trimestre del embarazo (ver "Contraindicaciones" y "Datos sobre toxicidad preclínica").

Los estudios de toxicidad en la reproducción llevados a cabo con el artemetero han evidenciado pérdidas tras implantación y teratogenia en la rata. Otros derivados de la artemisinina han mostrado asimismo un poder teratógeno, con un mayor riesgo al principio de la gestación (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

El tratamiento con Riamet® está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo si se dispone de otros antimaláricos eficaces, pero no debe prescindirse de él en situaciones en que peligre la vida si no se dispone de otro antimalárico eficaz (ver "Contraindicaciones"). Sólo se tendrá en cuenta el tratamiento en el segundo y el tercer trimestres del embarazo si los potenciales beneficios para la madre justifican los riesgos para el feto.

#### Mujeres en edad de procrear

Riamet® está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, de modo que las mujeres no deben quedar encintas mientras estén recibiendo tratamiento antimalárico con Riamet®. Ello incluye a las mujeres a quienes se prescribe Riamet® como tratamiento antimalárico de reserva cuando viajan.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad de procrear que utilicen un método anticonceptivo mientras estén de viaje y lleven consigo Riamet® para utilizarlo en casos de urgencia, mientras reciben tratamiento con Riamet® y hasta el inicio de la próxima regla o menstruación posterior al tratamiento.

#### Lactancia

Los datos de la experimentación animal indican que el fármaco pasa a la leche materna, pero no se sabe si ocurre lo mismo en el ser humano. Las madres lactantes no deben tomar Riamet®. La lumefantrina tiene una larga vida media de eliminación (de 4 a 6 días) y por eso se recomienda no reanudar la lactancia antes del vigésimo octavo día, a menos que los posibles beneficios para la madre y el niño justifiquen los riesgos asociados al tratamiento con Riamet®.



### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Es necesario avisar a los pacientes que reciben Riamet® de que quizá experimenten mareos y fatiga o astenia, en cuyo caso deben abstenerse de conducir y operar máquinas.

### REACCIONES ADVERSAS

En un análisis conjunto de la seguridad con datos procedentes de 4 estudios efectuados en lactantes y niños de  $\leq 12$  años de edad y  $\geq 5$  kg a  $< 35$  kg de peso corporal que recibieron el régimen recomendado de seis comprimidos de Riamet® comprimidos o Riamet® comprimidos dispersables, el medicamento fue aparentemente bien tolerado, con independencia de la forma de administración. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración, y más bien se relacionaron con la malaria o con una respuesta insatisfactoria al tratamiento, aunque en algunos casos no pudo descartarse una relación causal con el uso de Riamet®. En otros casos se identificaron otros factores que pudieron ser responsables de los acontecimientos (p. ej.: fármacos coadministrados o infecciones concomitantes) o no fue posible sacar conclusiones debido a la escasa información.

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes y luego las menos frecuentes, aplicando la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10000$ ), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
<i>Raros:</i>	Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuente	Anorexia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
<i>Infrecuentes:</i>	Trastornos del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Cefalea, mareo
<i>Infrecuente:</i>	Somnolencia
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<i>Infrecuente:</i>	Palpitaciones
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Muy frecuentes:	Tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Vómitos
<i>Frecuentes:</i>	Dolor abdominal, diarrea, náuseas
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Exantema
<i>Infrecuentes:</i>	Prurito
<b>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</b>	



<i>Frecuentes:</i>	Artralgia, mialgia
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>	
<i>Frecuentes:</i>	Astenia, fatiga
<b>Pruebas complementarias</b>	
<i>Frecuente</i>	Elevaciones de los parámetros de la función hepática
<i>Raros:</i>	Prolongación del intervalo QTc corregido del electrocardiograma

En este análisis conjunto de la seguridad se notificaron alteraciones del estado de ánimo en menos del 1,2% de los niños tratados con Riamet®; los investigadores consideraron que no tenían ninguna relación con el medicamento.

Reacciones adversas observadas en tratamientos no recomendados y no incluidas en este análisis conjunto de la seguridad: parestesia (1,2 % de los adolescentes y adultos; ningún caso en los niños), contracciones musculares involuntarias (1,3 % de los niños).

Esporádicamente se han registrado en los adultos, pero no en los lactantes ni en los niños, las reacciones adversas siguientes: hipoestesia, ataxia y marcha anormal.

**Listado de reacciones adversas medicamentosas por reportes espontáneos post-comercialización:**

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido identificados en base a reportes espontáneos post comercialización. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema.

**SOBREDOSIFICACION**

En caso de sobredosis debe administrarse un tratamiento sintomático y de apoyo apropiado. Es necesario supervisar el ECG y los electrólitos (p.ej.: el potasio).

*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*

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 18 comprimidos dispersables.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION**

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Proteger de la humedad.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N° 49.480

Handwritten mark resembling a stylized '9' or '4'.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
ApoDERada

ORIGINAL  
8197



Elaborado en:

Novartis Pharmaceuticals Corporation, Suffern - Estados Unidos de América

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 – C.P. C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

BPI: 20/09/2007, 28/05/2009, C. de P. 18/08/2009.-

Novartis Argentina S.A.  
Fam. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada