República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2574-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 13 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000124-18-9

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000124-18-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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 susnormas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º 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 transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de s 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 los Decretos Nros. 1490/92 y101del 16 d diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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 UROVAL y nombre/s genérico/s MIRABEGRON, 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ARTÍCULO 2°.-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 - 25/09/2018 14:55:30, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 25/09/2018 14:55:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 24/07/2018 09:16:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 24/07/2018 09:16:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 25/09/2018 14:55:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 25/09/2018 14:55:30 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000124-18-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.12.13 14:39:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.13 14:39:40 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CONSULTE A SU MÉDICO

UROVAL

MIRABEGRON 25 y 50 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **UROVAL** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmulas

UROVAL 25

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Mirabegron 25,000 mg. Excipientes: oxido de polietileno; hidroxipropilcelulosa; butilhidroxitolueno; fosfato tricálcico; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E15; polietilenglicol 6000; dióxido de titanio; talco; povidona K-30; óxido de hierro amarillo.

UROVAL 50

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Mirabegron 50,000 mg. Excipientes: oxido de polietileno; hidroxipropilcelulosa; butilhidroxitolueno; fosfato tricálcico; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E15; polietilenglicol 6000; dióxido de titanio; talco; povidona K-30; óxido de hierro amarillo.

¿Qué es UROVAL y para qué se usa?

UROVAL contiene el principio activo mirabegron. Es un medicamento que relaja el músculo liso de la vejiga (estimulando receptores beta 3 adrenérgicos), lo que reduce los síntomas asociados a la vejiga hiperactiva.

UROVAL se utiliza para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva en adultos que:

- Necesitan vaciar su vejiga repentinamente (denominado urgencia miccional).
- Tienen que vaciar su vejiga más a menudo de lo normal (denominado aumento de la frecuencia urinaria).
- Son incapaces de retener la orina cuando su vejiga está llena (denominado incontinencia de urgencia).

Antes de usar UROVAL

***No use* UROVAL**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si es alérgico al mirabegron o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene presión arterial muy alta no controlada.

***Tenga especial cuidado con* UROVAL**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar **UROVAL**

- Si tiene problemas para vaciar su vejiga o tiene un chorro de orina débil o si toma otros medicamentos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva tales como drogas anticolinérgicas.
- Si tiene problemas de riñón o de hígado. Puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis o puede decirle que no use **UROVAL** especialmente si está tomando otros medicamentos tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir o claritromicina. Informe a su médico sobre los medicamentos que toma.
- Si tiene una anomalía conocida en el electrocardiograma (estudio del corazón) como prolongación del intervalo qt o está tomando cualquier medicamento conocido por causar dicha anomalía tales como: medicamentos utilizados para las alteraciones del ritmo cardíaco como por ejemplo quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida y amiodarona; medicamentos utilizados para la rinitis alérgica; medicamentos antipsicóticos (medicamentos para enfermedades mentales) como por ejemplo tioridazina, mesoridazina, haloperidol y clorpromazina; agentes antiinfecciosos como por ejemplo pentamidina, moxifloxacino, eritromicina y claritromicina.

Toma simultánea de otros medicamentos

Informe a su médico farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

UROVAL puede afectar al modo en cómo funcionan otros medicamentos, al igual que otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

- Informe a su médico si usted utiliza tioridazina (un medicamento para enfermedades mentales), propafenona o flecainida (medicamentos para anomalías del ritmo cardíaco), imipramina o desipramina (medicamentos utilizados para la depresión). Estos medicamentos específicos pueden requerir que su médico ajuste la dosis.
- Informe a su médico si usted utiliza digoxina, (un medicamento para la insuficiencia cardíaca o en caso de anomalías del ritmo cardíaco). Su médico medirá los niveles en sangre de este medicamento. Si el nivel en sangre está fuera del intervalo permitido, su médico ajustara la dosis de digoxina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Informe a su médico si usted utiliza dabigatran etexilato (un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una cirugía de sustitución de rodilla o de reemplazo de cadera).

Puede que su médico tenga que ajustar la dosis de este medicamento

¿Cómo usar UROVAL?

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

La dosis recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada) es un comprimido de 50 mg por vía oral una vez al día. Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis a un comprimido de 25 mg por vía oral una vez al día. Debe tomar este medicamento con líquido y tragar el comprimido entero. No machaque ni mastique el comprimido de **UROVAL** puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no debería de utilizar **UROVAL**

Si está en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es probable que este medicamento pase a la leche materna. Usted junto con su médico deberán decidir si utilizar **UROVAL** o dar el pecho. Nunca haga ambas cosas.

Uso en niños

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años debido a que la seguridad y eficacia de **UROVAL** en este grupo de edad no ha sido establecida.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

No existe información que sugiera que este medicamento afecta su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Toma conjunta de* UROVAL *con alimentos y bebidas

UROVAL puede tomarse con o sin alimentos.

Uso apropiado del medicamento UROVAL

***Si se olvidó de tomar* UROVAL**

Si olvidó tomar su medicamento, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde. Si quedan menos de 6 horas para la siguiente dosis programada, omita la dosis y continúa tomando el medicamento a la hora habitual.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida varias dosis, consulte a su médico y siga sus recomendaciones.

A tener en cuenta mientras toma UROVAL

Efectos indeseables (adversos)

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

Entre los efectos adversos más graves puede incluirse latido cardíaco irregular (fibrilación auricular). Este es un efecto adverso poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas), pero si este efecto adverso aparece, deje inmediatamente de tomar el medicamento y busque asesoramiento médico urgente.

Consulte con su médico si aparece dolor de cabeza, especialmente de forma repentina, tipo migraña, sensación de los latidos del corazón (palpitaciones). Pueden ser signos de una presión arterial muy elevada. Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).
- Infección de las estructuras que conducen la orina (infecciones de las vías urinarias).
- Náuseas.
- Estreñimiento.
- Dolor de cabeza.
- Diarrea.
- Mareo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Infección de vejiga (cistitis).
- Sensación de los latidos del corazón (palpitaciones).
- Infección vaginal.
- Indigestión (dispepsia).
- Infección de estómago (gastritis).
- Hinchazón de las articulaciones.
- Picor en la vulva o en la vagina (prurito vulvovaginal).
- Aumento de la presión arterial.
- Aumento de las enzimas hepáticas (GGT, AST y ALT).
- Picor, erupción o habones (urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Hinchazón de los párpados (edema de párpados).
- Hinchazón de los labios (edema de labios).
- Hinchazón de las capas más internas de la piel causada por acumulación de líquido, que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluidos la cara, la lengua o la garganta y que puede causar dificultad para respirar (angioedema).
- Manchas pequeñas de color púrpura sobre la piel (púrpura).
- Inflamación de vasos sanguíneos pequeños que afecta principalmente a la piel (vasculitis leucocitoclástica).
- Incapacidad para vaciar completamente la vejiga (retención urinaria).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Crisis hipertensiva

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Insomnio

UROVAL puede aumentar la posibilidad de no poder vaciar su vejiga (retención urinaria) si tiene una obstrucción de la salida de la vejiga o si está tomando otros medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva. Informe a su médico inmediatamente si no puede vaciar su vejiga.

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

¿Cómo conservar UROVAL?

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche, blíster o frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Presentación

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Envases con 10; 15; 20; 30; 60; 90 y 200 comprimidos recubiertos de liberación prolongada siendo los dos últimos de uso hospitalario.

Si Ud. toma dosis mayores de* UROVAL *de las que debiera

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

UROVAL

MIRABEGRON, 25 y 50 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

FÓRMULAS

UROVAL 25

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Mirabegron 25,000 mg. Excipientes: oxido de polietileno 40,000 mg; hidroxipropilcelulosa 1,600 mg; butilhidroxitolueno 0,200 mg; fosfato tricálcico 130,200 mg; estearato de magnesio 3,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,391 mg; polietilenglicol 6000 0,588 mg; dióxido de titanio 1,313 mg; talco 1,333 mg; povidona K-30 0,250 mg; óxido de hierro amarillo 0,125 mg

UROVAL 50

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Mirabegron 50,000 mg. Excipientes: oxido de polietileno 80,000 mg; hidroxipropilcelulosa 3,200 mg; butilhidroxitolueno 0,400 mg; fosfato tricálcico 260,400 mg; estearato de magnesio 6,000 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,782 mg; polietilenglicol 6000 1,176 mg; dióxido de titanio 2,626 mg; talco 2,666 mg; povidona K-30 0,500 mg; óxido de hierro amarillo 0,250 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiespasmódico urinario.

Código ATC: G04BD12

INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

UROVAL es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Mirabegron indujo relajación del músculo liso de la vejiga en tejido aislado de rata y humano, aumentó las concentraciones del adenosin-monofosfato cíclico (AMPc) en

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tejido de vejiga de rata y mostró un efecto relajante de la vejiga en modelos funcionales de vejiga de rata. Mirabegron aumentó el volumen medio miccional y disminuyó la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual en modelos de hiperactividad de la vejiga en ratas. En un modelo en monos, mirabegron mostró una disminución de la frecuencia de vaciado. Estos resultados indican que mirabegron potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.

Durante la fase de llenado de orina, cuando ésta se acumula en la vejiga, predomina la estimulación de la función simpática.

Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma.

Durante la fase de vaciado de la orina, la vejiga está predominantemente bajo el control del sistema nervioso parasimpático.

La acetilcolina, liberada a partir de terminaciones nerviosas pélvicas, estimula a los receptores colinérgicos M2 y M3, induciendo la contracción de la vejiga. La activación de la vía M2 también inhibe el aumento de AMPc inducido por el receptor beta 3 adrenérgico. Por tanto, la estimulación del receptor beta 3 adrenérgico no debería interferir con el proceso de vaciado. Esto se confirmó en ratas con obstrucción parcial de la uretra, en las que mirabegron disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales sin que afectara al volumen miccional, a la presión de vaciado o al volumen de orina residual.

Efectos farmacodinámicos

Urodinámica

Mirabegron a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida vesical (OSV) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegron sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluó en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y OSV. La administración de mirabegron a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/OSV, la media ajustada (SE) en el volumen residual postmiccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegron 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mirabegron a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido individualmente en función de la frecuencia cardiaca (intervalo QTcI) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

En un estudio completo QT (TQT) (n=164 varones sanos y n=153 mujeres sanas con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de mirabegron por vía oral a la dosis indicada (50 mg una vez al día) y a dos dosis supraterapéuticas (100 y 200 mg una vez al día) sobre el intervalo QTcI. Las dosis supraterapéuticas representan aproximadamente 2,6 y 6,5 veces la exposición de la dosis terapéutica, respectivamente. Se usó como control positivo una dosis única de 400 mg de moxifloxacino. Cada nivel de dosis de mirabegron y moxifloxacino se evaluó en grupos de tratamiento independientes incluido el control placebo (diseño cruzado paralelo). Tanto en los varones como en las mujeres que recibieron 50 mg y 100 mg de mirabegron, el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral no excedía de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo en el intervalo QTcI.

En mujeres a las que se administró mirabegron a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 3,67 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 5,72 ms). En los varones, la diferencia fue de 2,89 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 4,90 ms). A una dosis de mirabegron de 200 mg, el intervalo QTcI no excedía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 0,5 y las 6 horas, con una diferencia máxima con respecto al placebo a las 5 horas donde el efecto medio fue de 10,42 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 13,44 ms). Los resultados de QTcF y QTcIf coincidían con los de QTcI.

En este estudio TQT, mirabegron aumentaba la frecuencia cardiaca en el ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca oscilaba de 6,7 lpm con 50 mg de mirabegron hasta 17,3 lpm con 200 mg de mirabegron en sujetos sanos.

Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con VH

En los pacientes con VH (media de edad de 59 años) pertenecientes a tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron 50 mg de mirabegron una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la frecuencia del pulso y de aproximadamente 1 mm Hg o menos en la presión arterial sistólica/presión arterial diastólica (PAS/PAD). Los cambios en la frecuencia del pulso y en la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efecto sobre la presión intraocular (PIO)

Dosis de 100 mg de mirabegron una vez al día no aumentaban la PIO en sujetos sanos tras 56 días de tratamiento.

En un estudio en fase 1 en el que se evaluó el efecto de mirabegron sobre la PIO usando la tonometría de aplanación de Goldmann en 310 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegron no era inferior al placebo para la variable principal de la diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el inicio del estudio al día 56 en la PIO media por sujeto; el límite superior del IC del 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegron y placebo era de 0,3 mm Hg.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de mirabegron se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media de edad de 59 años (intervalo de 18 a 95 años). La población del estudio estaba compuesta por aproximadamente el 48% de pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados previamente con medicación antimuscarínica. En un estudio, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina de liberación prolongada).

Las variables co-primarias de eficacia fueron (1) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas y (2) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas basado en un diario miccional de 3 días. Mirabegron mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto para las variables co-primarias como para las secundarias (volumen medio miccional (ml); grado medio de urgencia, número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas, número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas, satisfacción con el tratamiento-escala visual analógica).

Mirabegron 50 mg una vez al día fue eficaz en la primera medida de la semana 4 y la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un estudio a largo plazo comparativo directo y aleatorizado se demostró que la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 1 año.

Mejora subjetiva en las mediciones de la calidad de vida relacionadas con la salud.

En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración el tratamiento de los síntomas de VH con mirabegron una vez al día, se dio como resultado una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo en las siguientes medidas de calidad de vida relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo con antimuscarínicos para la VH.
Se demostró la eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH. Además, mirabegron mostró eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Tras la administración oral de mirabegron en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) entre las 3 y las 4 horas. La biodisponibilidad absoluta aumentó del 29% a dosis de 25 mg al 35% a dosis de 50 mg. La $C_{máx}$ media y el AUC media aumentaron proporcionalmente más que la dosis en todo el intervalo de dosis. En la población general de varones y mujeres un aumento de 2 veces en la dosis, de 50 mg a 100 mg de mirabegron, aumentó la $C_{máx}$ y el AUCtau aproximadamente 2,9 y 2,6 veces, respectivamente, mientras que un aumento de 4 veces en la dosis, de 50 mg a 200 mg de mirabegron, aumentó la $C_{máx}$ y el AUCtau aproximadamente 8,4 y 6,5 veces. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegron una vez al día. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegron en estado estacionario es aproximadamente el doble que la observada tras una dosis única.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasa redujo la $C_{máx}$ yel AUC de mirabegron el 45% y el 17%, respectivamente. Una comida con bajo contenido en grasas disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de mirabegron el 75% y el 51%, respectivamente. En los estudios en fase 3 se administró mirabegron con o sin alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Por tanto, mirabegron puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada.

Distribución

Mirabegron se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (Vdss) es aproximadamente
de 1.670 l. Mirabegron se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad
moderada por la albúmina y la alfa 1glicoproteína ácida. Mirabegron se distribuye entre los eritrocitos. La concentración
en eritrocitos in vitro de 14C-mirabegron era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Biotransformación

Mirabegron se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegron es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de 14C-mirabegron. Se observaron dos metabolitos principales en el plasma humano; ambos son glucurónidos en fase 2 que representan el 16% y el 11% de la exposición total. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos.

En base a los estudios in vitro, mirabegron es poco probable que inhiba el metabolismo de los medicamentos administrados de manera conjunta que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, porque mirabegron no inhibió la actividad de estas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegron no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A. Se prevé que mirabegron no provoque una inhibición clínicamente relevante del transporte mediado por el OCT.

Aunque los estudios in vitro sugieren la participación de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo oxidativo de mirabegron, los resultados in vivo indican que estas isoenzimas tienen una función limitada en la eliminación total. Los estudios in vitro y ex vivo han mostrado la implicación de la butirilcolinesterasa, la UGT y, posiblemente, el alcohol deshidrogenasa (ADH) en el metabolismo de mirabegron, además de CYP3A4 y CYP2D6.

Polimorfismo del CYP2D6

En sujetos sanos que genotípicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la $C_{máx}$ y del AUCinf de una única dosis de 160 mg de una formulación IR de mirabegron eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos que metabolizan el fármaco rápidamente, lo que indica que el polimorfismo genético de CYP2D6 tiene un impacto mínimo sobre la media de la exposición en plasma a mirabegron. No se prevé la interacción de mirabegron con inhibidores conocidos de CYP2D6, por lo que no se ha estudiado esta posibilidad. No es necesario ajustar la dosis de mirabegron cuando se administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

Eliminación

El aclaramiento corporal total (CLtot) del plasma es aproximadamente de 57 l/h. La semivida de eliminación terminal (t1/2) es aproximadamente de 50 horas. El aclaramiento renal (CLR) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con prácticamente el 25% del CLtot. La eliminación renal de mirabegron se produce principalmente a través de la secreción tubular activa junto con la filtración glomerular. La excreción en orina de mirabegron inalterado es dosis-dependiente y oscila desde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

aproximadamente el 6,0% tras una dosis diaria de 25 mg al 12,2% si la dosis diaria es de 100 mg. Tras la administración de 160 mg de 14C-mirabegron a voluntarios sanos, aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegron inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegron inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.

Edad

La $C_{máx}$ y el AUC de mirabegron y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos (≥ 65años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

Sexo

La $C_{máx}$ y el AUC son aproximadamente del 40% al 50% más altos en mujeres que en varones. Las diferencias entre sexos en la $C_{máx}$ y el AUC se atribuyen a diferencias en el peso corporal y en la biodisponibilidad.

Raza

La farmacocinética de mirabegron no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegron a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFGe- MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m2), la media de la $C_{máx}$ y del AUC de mirabegron aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m2), la $C_{máx}$ y el AUC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente.

En voluntarios con insuficiencia renal grave (TFGe17 MDRD de 15 a 29 ml/min/1,73 m^2), los valores medios de la $C_{máx}$ y del AUC eran el 92% y el 118% más altos. Mirabegron no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m^2 o pacientes que requieren hemodiálisis).

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una única dosis de 100 mg de mirabegron en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la $C_{máx}$ y el AUC de mirabegron habían aumentado el 9% y el 19% con respecto a voluntarios con una función hepática normal. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), los valores medios de $C_{máx}$ y AUC eran el 175% y el 65% más altos. Mirabegron no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Mirabegron no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m^2 o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes.

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A.

		Inhibidores potentes del CYP3A [3]	
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal [1]	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Severa	25 mg	No recomendado
Insuficiencia hepática [2]	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado

1 leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1.73m2; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1.73 m2; grave: TFG de 15 a 29ml/min/ 1.73 m2

2 leve: Child- Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B

3 inhibidores potentes del CYP3A ver sección 4.5

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegron en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

El comprimido de **UROVAL** debe tomarse una vez al día, con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥180 mm/Hg y/o presión arterial diastólica ≥110 mm/Hg

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se ha estudiado mirabegron en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73m^2 o en pacientes que requieren hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15 a 29 ml/min/1,73m$^{2)}$; en base a un estudio farmacocinético se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso mirabegron en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73m^2) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado mirabegron en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes, No se recomienda el uso de mirabegron en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión

No se ha evaluado mirabegron en pacientes con hipertensión grave no controlada (presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg); por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadío 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo qt

Mirabegron, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegron en estos pacientes.

Pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la Vejiga Hiperactiva

En la experiencia postcomercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical (OSV) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la Vejiga Hiperactiva, y que además toman mirabegron.

Un estudio clínico, controlado, de seguridad en pacientes con OSV, no demostró un incremento de retención urinaria en pacientes tratados con mirabegron; sin embargo, mirabegron debería ser administrado con precaución a pacientes que toman medicación antimuscarínica para el tratamiento de la Vejiga Hiperactiva.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Interacciones medicamentosas

Datos in vitro

Mirabegron se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegron es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfatoglucuronosiltranferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 Y OCT3. Los estudios de mirabegron en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegron es un inhibidor moderado y tiempo dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil de CYP3A. Mirabegron inhibió el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

Datos in vivo

Polimorfismo de CYP2D6

El polimorfismo genético del CYP2DC tiene un mínimo impacto sobre la exposición media del plasma a mirabegron. No se prevé la interacción de mirabegron con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de mirabegron cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

Interacciones farmacológicas

El efecto de los fármacos administrados conjuntamente cobre la farmacocinética de mirabegron y el efecto de mirabegron sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegron administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegron con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegron de liberación inmediata (IR).

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegron y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores excepto en el caso del afecto inhibidor de mirabegron sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

Efecto de los inhibidores enzimáticos

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegron (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P.pg, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando **UROVAL** se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73m^2) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como Itraconazol, ketaconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

día con o sin alimentos. No se recomienda **UROVAL** en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 mi/min/1,73m^2) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciban en forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Efectos de los inductores enzimáticos

Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegron. No se requiere ajuste de dosis para mirabegron cuando se administre con dosis terapéuticas de rifamplicina y otros inductores del CYP3A o P-gp.

Efecto de mirabegron sobre los sustratos CYP2D6

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegron. La administración de dosis múltiples de mirabegron IR una vez al día resultó un incremento del 90% en la C y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegron una vez al día resultó un incremento del 79% en la C y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

Se recomienda precaución si mirabegron se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricícliclos (por ejemplo, Imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegron se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

Efecto de mirabegron en los transportadores

Mirabegron es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegron aumentó la CMax y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de mirabegron y digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegron para la inhibición de P-gp cuando se combina mirabegron con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran.

Otras interacciones

No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegron de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, wafarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etlnilestradiol y levonorgestrel.

No se recomienda ajuste de dosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El aumento de la exposición a mirabegron debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos se han identificado órganos diana de toxicidad que coinciden con las observaciones clínicas.

Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los hepatocitos (necrosis y disminución en las partículas de glucógeno). También se observó un aumento de la frecuencia cardiaca en ratas, conejos, perros y monos. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad no han mostrado potencial genotóxico o carcinogénico in vivo.

No se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (dosis equivalente en humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Las principales conclusiones de los estudios de desarrollo embriofetal en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implementación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esternebras osificadas, metacarpos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH.

La toxicidad embriofetal observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad maternal. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.

Los estudios farmacocinéticos realizados con mirabegron marcado con radioactividad han mostrado que el compuesto original y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas a niveles que son aproximadamente 1,7 veces superior a los niveles plasmáticos 4 horas después de la administración.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de mirabegron en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar **UROVAL** durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mirabegron se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegron sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante.
Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegron sobre la fertilidad en animales. No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana.

Uso en Pediatría

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegron en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de mirabegron sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de mirabegron se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegron en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegron al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con mirabegron y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.
La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron 50 mg de mirabegron. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegron en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración. La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Infección vaginal Cistitis	
Trastornos oculares			Edema de parpados
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Palpitación Fibrilación auricular	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas Diarrea Estreñimiento	Dispepsia Gastritis	Edema labial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción Erupción macular Erupción papular Prurito	Vasculitis Leucocitoclástica Púrpura
Trastornos musculoesqueléticos e hinchazón del tejido con-juntivo.		Hinchazón de las articulaciones	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal	
Exploraciones complementarias		Aumento de la presión arterial Aumento niveles de GGt Aumento niveles de AST	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

		Aumento niveles de ALT	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos		

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Crisis hipertensiva.

Reacciones adversas de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Insomnio

UROVAL puede aumentar la posibilidad de producir retención urinaria si tiene una obstrucción de la salida de la vejiga o si el paciente está tomando otros medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva.

Sobredosificación

Mirabegron se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegron de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG.

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 10; 15; 20; 30; 60; 90 y 200 comprimidos recubiertos de liberación prolongada siendo los dos últimos de uso hospitalario.

Fecha de última revisión: ../../..

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar entre 15 y 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

UROVAL

MIRABEGRON 25 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

UROVAL

MIRABEGRON 50 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

Laboratorios Casasco SAIC
Gerencia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

UROVAL

MIRABEGRON 25 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Fórmula

UROVAL 25

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: Mirabegron 25,000 mg. Excipientes: oxido de polietileno; hidroxipropilcelulosa; butilhidroxitolueno; fosfato tricálcico; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E15; polietilenglicol 6000; dióxido de titanio; talco; povidona K-30; óxido de hierro amarillo.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15; 20; 30; 60; 90 y 200 comprimidos recubiertos de liberación prolongada siendo los dos últimos de uso hospitalario.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

Lote:

Vencimiento:

anmat

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

UROVAL

MIRABEGRON, 50 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Fórmula

UROVAL 50

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene Mirabegron 50,000 mg. Excipientes: oxido de polietileno; hidroxipropilcelulosa; butilhidroxitolueno; fosfato tricálcico; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa E15; polietilenglicol 6000; dióxido de titanio; talco; povidona K-30; óxido de hierro amarillo.

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15; 20; 30; 60; 90 y 200 comprimidos recubiertos de liberación prolongada siendo los dos últimos de uso hospitalario.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

Lote:

Vencimiento:

anmat

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

18 de diciembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 2574

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

CERTIFICADO N° 58875

TROQUELES
EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000124-18-9

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
MIRABEGRON 25 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	654726
MIRABEGRON 50 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA	654739

anmat

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Buenos Aires, 13 DE DICIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 2574

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58875

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: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

Nº de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: UROVAL

Nombre Genérico (IFA/s): MIRABEGRON

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
MIRABEGRON 25 mg

Excipiente (s)
OXIDO DE POLIETILENO 40 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 1,6 mg NÚCLEO 1
BUTILHIDROXITOLUENO 0,2 mg NÚCLEO 1
FOSFATO TRICALCICO 130,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 6000 0,588 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,313 mg CUBIERTA 1
POVIDONA K 30 0,25 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,125 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1,391 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,333 mg CUBIERTA 1

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: BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

BLISTERS CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 1 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 1 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 2 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 2 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 4 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 20 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 10, 15, 30, 60, 20, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G04BD12

Acción terapéutica: Antiespasmódico urinario.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	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
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: UROVAL

Nombre Genérico (IFA/s): MIRABEGRON

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
MIRABEGRON 50 mg

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Excipiente (s)
OXIDO DE POLIETILENO 80 mg NÚCLEO 1
BUTILHIDROXITOLUENO 0,4 mg NÚCLEO 1
FOSFATO TRICALCICO 260,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2,782 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 1,176 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,626 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,666 mg CUBIERTA 1
POVIDONA K 30 0,5 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,25 mg CUBIERTA 1

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: BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

BLISTERS CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 1 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 1 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 2 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 2 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 4 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

ENVASES CONTENIENDO 20 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 10, 15, 30, 60, 20, 200 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 90 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: G04BD12

Acción terapéutica: Antiespasmódico urinario.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

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
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	12485/17	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000124-18-9

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -