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

DISPOSICIÓN Nº 0934

BUENOS AIRES, 14 FEB 2012

VISTO el Expediente Nº 1-47-15746/11-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NIXON COMPANY S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo producto médico.

Que las actividades de elaboración y comercialización de productos médicos se encuentran contempladas por la Ley 16463, el Decreto 9763/64, y MERCOSUR/GMC/RES. Nº 40/00, incorporada al ordenamiento jurídico nacional por Disposición ANMAT Nº 2318/02 (TO 2004), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Tecnología Médica, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

DISPOSICIÓN N° 0934

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Artículos 8º, inciso ll) y 10º, inciso i) del Decreto 1490/92 y por el Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica del producto médico de marca Lepu Medical, nombre descriptivo Sistema de Stent Coronario Eluyente de Sirolimus y nombre técnico Endoprotesis (Stent) Vasculares, Coronarios, de acuerdo a lo solicitado, por NIXON COMPANY S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran a fojas 396 y 13-42; 397 respectivamente, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el RPPTM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda: Autorizado por la ANMAT, PM-1970-2, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

DISPOSICIÓN Nº 0934

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

ARTICULO 5º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-15746/11-6

DISPOSICIÓN Nº 0934

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS del PRODUCTO MÉDICO inscripto en el RPPTM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº .....0934.....

Nombre descriptivo: Sistema de Stent Coronario Eluyente de Sirolimus.
Código de identificación y nombre técnico UMDNS: 18-237 Endoprotesis (Stent) Vasculares, Coronarios.
Marca de (los) producto(s) médico(s): Lepu Medical.
Clase de Riesgo: IV
Indicación/es autorizada/s: indicado para mejorar el diámetro luminal coronario en pacientes con enfermedades isquémicas sintomáticas debido a lesiones discretas de novo (<34 mm de longitud) en arterias coronarias nativas con un diámetro del vaso de referencia de 2,5 a 4,0 mm.
Modelo/s: Partner™ Sirulimus-Eluting Coronary Stent System: LPRP 2512 2,5 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 2514 2,5 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 2518 2,5 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 2520 2,5 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 2524 2,5 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 2529 2,5 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 2536 2,5 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 2712 2,75 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 2714 2,75 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 2718 2,75 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 2720 2,75 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 2724 2,75 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 2729 2,75 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 2736 2,75 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 3012 3,0 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 3014 3,0 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 3018 3,0 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 3020 3,0 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 3024 3,0 mm diámetro-24 mm

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

longitud; LPRP 3029 3,0 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 3036 3,0 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 3512 3,5 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 3514 3,5 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 3518 3,5 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 3520 3,5 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 3524 3,5 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 3529 3,5 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 3536 3,5 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 4012 4,0 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 4014 4,0 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 4018 4,0 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 4020 4,0 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 4024 4,0 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 4029 4,0 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 4036 4,0 mm diámetro-36 mm longitud.

Período de vida útil: 1 año.

Condición de expendio: Venta exclusiva a Profesionales e Instituciones Sanitarias.

Nombre del fabricante: Lepu Medical Technology (Beijing) Co. Ltd.

Lugar/es de elaboración: Nro 3 Building, Nro 37 Chaoqian Road, Changping District, Beijing (102200)- CHINA.

Expediente Nº 1-47-15746/11-6

DISPOSICIÓN Nº 0934

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S e INSTRUCCIONES DE USO AUTORIZADO/S del PRODUCTO MÉDICO inscripto en el RPPTM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0934

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-47-15746/11-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0934 , y de acuerdo a lo solicitado por NIXON COMPANY S.A., se autorizó la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre descriptivo: Sistema de Stent Coronario Eluyente de Sirolimus.

Código de identificación y nombre técnico UMDNS: 18-237 Endoprotesis (Stent) Vasculares, Coronarios.

Marca de (los) producto(s) médico(s): Lepu Medical.

Clase de Riesgo: IV

Indicación/es autorizada/s: indicado para mejorar el diámetro luminal coronario en pacientes con enfermedades isquémicas sintomáticas debido a lesiones discretas de novo (<34 mm de longitud) en arterias coronarias nativas con un diámetro del vaso de referencia de 2,5 a 4,0 mm.

Modelo/s: Partner™ Sirulimus-Eluting Coronary Stent System: LPRP 2512 2,5 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 2514 2,5 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 2518 2,5 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 2520 2,5 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 2524 2,5 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 2529 2,5 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 2536 2,5 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 2712 2,75 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 2714 2,75 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 2718 2,75 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 2720 2,75 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 2724 2,75 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP

//..

2729 2,75 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 2736 2,75 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 3012 3,0 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 3014 3,0 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 3018 3,0 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 3020 3,0 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 3024 3,0 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 3029 3,0 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 3036 3,0 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 3512 3,5 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 3514 3,5 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 3518 3,5 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 3520 3,5 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 3524 3,5 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 3529 3,5 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 3536 3,5 mm diámetro-36 mm longitud; LPRP 4012 4,0 mm diámetro-12 mm longitud; LPRP 4014 4,0 mm diámetro-15 mm longitud; LPRP 4018 4,0 mm diámetro-18 mm longitud; LPRP 4020 4,0 mm diámetro-21 mm longitud; LPRP 4024 4,0 mm diámetro-24 mm longitud; LPRP 4029 4,0 mm diámetro-29 mm longitud; LPRP 4036 4,0 mm diámetro-36 mm longitud.

Período de vida útil: 1 año.

Condición de expendio: Venta exclusiva a Profesionales e Instituciones Sanitarias.

Nombre del fabricante: Lepu Medical Technology (Beijing) Co. Ltd.

Lugar/es de elaboración: Nro 3 Building, Nro 37 Chaoqian Road, Changping District, Beijing (102200)- CHINA.

Se extiende a NIXON COMPANY S.A. el Certificado PM-1970-2, en la Ciudad de Buenos Aires, a .....14 FEB 2012....., siendo su vigencia por cinco (5) años a contar de la fecha de su emisión.

DISPOSICIÓN Nº **0934**

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

LEPU MEDICAL

PARTNER® Sistema de Stent Coronario eluyente de sirolimus.

Instrucciones de uso.

LEPU MEDICAL TECHNOLOGY (BEIJING) CO. LTD

1. PARTNER® Sistema de Stent Coronario eluyente de sirolimus.

El PARTNER® Sistema de Stent Coronario eluyente de sirolimus (**PARTNER®** Stent) es un producto resultante de la combinación de un dispositivo y una droga que consiste en dos componentes regulados: un dispositivo (un H-Stent™ Sistema de Stent Coronario) y un producto farmacológico con cubierta polimérica.

Tabla 1-1 Descripción de los componentes del dispositivo.

		PARTNER® Sistema de Stent Coronario con eluyente de sirolimus
Longitudes del Stent disponibles		12, 15, 18, 21, 24, 29, 36
Diámetros del Stent disponibles		2,5; 2,75; 3,0; 3,5; 4,0
Materiales y Geometría del Stent		Un PARTNER® Stent de acero inoxidable 316L; ocho celdas circunferenciales (2,5 – 4,0mm)
Componente Farmacológico		Una cubierta de polímeros no erosionables cargados de sirolimus aplicado en toda la superficie del Stent (es decir luminal y abluminal) con máximo nominal de droga de 302 mcg en el Stent más grande (4,0 x 36mm).
Escorzo Nominal del Stent		<3%
Longitud Utilizable del Sistema de Suministro		1350mm
Balón del Stent		Una capa única de nylon, nominalmente 2mm más larga que el Stent con dos marcadores radiopacos de platino-iridio.
Presión de inflado del balón		Presión nominal: 8 atm
Presión Efectiva de estallido:	Ø balón mm	14 atm
	Ø balón 3,5~2,5mm	16 atm
Diámetro Interno del Catéter Guía		6F/7F
Diámetro Externo del eje del Catéter		2,7F

Por NIXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

1.1 Descripción de los componentes del dispositivo.

El componente del dispositivo consiste en el **PARTNER®** Sistema de Stent Coronario (stent) premontado sobre un Sistema de Suministro de Stent . No existe relación alguna entre la gama de diámetros del Stent y las celdas circunferenciales en el Stent. Todos los tamaños, que incluyen 2,5; 2,75; 3,0; 3,5 y 4,0 mm, poseen 9 celdas circunferenciales.

Tabla 1-2 Modelos Diferentes del Stent PARTNER® de acuerdo con el Diámetro y la Longitud del Stent.

Largo (mm) / Diámetro (mm)	12	15	18	21	24	29	36
2,5	√	√	√	√	√	√	√
2,75	√	√	√	√	√	√	√
3,0	√	√	√	√	√	√	√
3,5	√	√	√	√	√	√	√
4,0	√	√	√	√	√	√	√

1.2. Descripción del Componente Farmacológico

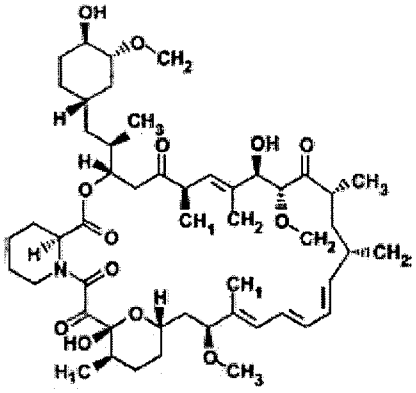
1.2.1. Sirolimus

El ingrediente farmacológico activo en el PARTNER® DES es el sirolimus (también conocido como rapamicina). Sirolimus es una lactona macrocíclica producida por Streptomyces hygroscopicus. El nombre químico de sirolimus es (3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)-9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a- hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10, 21-dimetoxi-6, 8, 12, 14, 20, 26-hexametil-23, 27-epoxi-3H-pirido[2, 1-c] [1,4]

Por NIXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

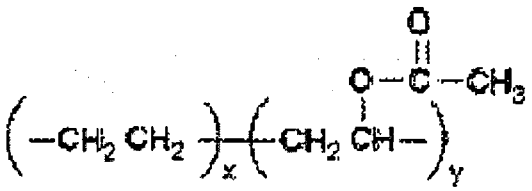
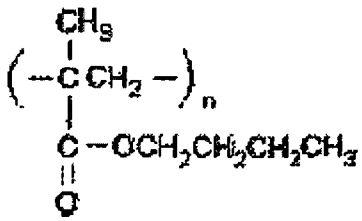
oxaazaciclohentriacontina-1, 5, 11, 28, 29 (4H, 6H, 31H) pentona. Su fórmula molecular es C51H79NO13 y su peso molecular es 914,2. A continuación se muestra fórmula estructural de sirolimus:



Sirolimus es un polvo blanco a blancuzco y es insoluble en agua, pero muy soluble en alcohol bencílico, cloroformo, acetona y acetonitrilo.

1.2.2 Excipientes

Los excipientes en los stents coronarios **Partner®** contienen los siguientes polímeros no-erosionables: polietileno de acetato de vinilo (PEVA) poli n-butil metacrilato (PBMA). La combinación de los dos polímeros en mezcla con el sirolimus conforma la formulación de la cubierta base que se aplica al stent. La capa farmacológica/polimería se adhiere a toda la superficie (luminar y abluminal) del stent.

PEVA	PBMA
	

1.2.3. Especificaciones del producto y contenido de sirolimus.

Tabla 1-3: PARTNER® Sistema de Stent Coronario eluyente de sirolimus.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

Especificación del producto y dosis nominales de sirolimus.

Código del producto	Diámetro del Stent expandido (mm)	Longitud nominal del Stent no expandido (mm)	Contenido nominal de sirolimus (mcg)	Código del producto	Diámetro del Stent expandido (mm)	Longitud nominal del Stent no expandido (mm)	Contenido nominal de sirolimus (mcg)
LPRP2512	2,5	12,0	97	LPRP3024	3,0	24,0	199
LPRP2515	2,5	15,0	125	LPRP3029	3,0	29.0	242
LPRP2518	2,5	18,0	151	LPRP3036	3,0	36,0	302
LPRP2521	2,5	21,0	175	LPRP3512	3,5	12,0	97
LPRP2524	2,5	24,0	199	LPRP3515	3,5	15,0	125
LPRP2529	2,5	29,0	242	LPRP3518	3,5	18,0	151
LPRP2536	2,5	36,0	302	LPRP3521	3,5	21,0	175
LPRP2712	2,75	12,0	97	LPRP3524	3,5	24,0	199
LPRP2715	2,75	15,0	125	LPRP3529	3,5	29,0	242
LPRP2718	2,75	18,0	151	LPRP3536	3,5	36,0	302
LPRP2721	2,75	21,0	175	LPRP4012	4,0	12,0	97
LPRP2724	2,75	24,0	199	LPRP4015	4,0	15,0	125
LPRP2729	2,75	29,0	242	LPRP4018	4,0	18,0	151
LPRP2736	2,75	36,0	302	LPRP4021	4,0	21,0	175
LPRP3012	3,0	12,0	97	LPRP4024	4,0	24,0	199
LPRP3015	3,0	15,0	125	LPRP4029	4,0	29,0	242
LPRP3018	3,0	18,0	151	LPRP4036	4,0	36,0	302
LPRP3021	3,0	21,0	175				

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

2. Indicaciones

El stent **PARTNER®,** está indicado para mejorar el diámetro luminal coronario en pacientes con enfermedades isquémicas sintomáticas debido a lesiones discreta *de novo* (< 34 mm de longitud) en arterias coronarias nativas con un diámetro del vaso de referencia de 2,5 a 4,0mm.

3. Contraindicaciones

Se desaconseja el uso del stent **PARTNER®** en los siguientes tipos de pacientes:

- Pacientes con hipersensibilidad a sirolimus o sus derivados.
- Pacientes diagnosticados con hipersensibilidad a los polimetacrílicos o copolímeros de poliolefinas.

Se desaconseja la colocación del Stent en la arteria coronaria en:

- Pacientes a quienes se les contraindico terapia antiplaquetaria y/o de anticoagulación.
- Pacientes con una lesión que impide el inflado completo del balón de angioplastia, la colocación apropiada del Stent, o del catéter.

4. Advertencias

- Por favor asegurase que no se encuentre abierto o dañado el envase interior ya que esto puede indicar la violación de la barra estéril.
- El uso de este producto conlleva los riesgos asociados al implante de un Stent coronario que incluye trombosis subaguda, complicaciones vasculares y/o hemorragias.
- Pacientes diagnosticados con hipersensibilidad al acero inoxidable 316L pueden padecer una reacción alérgica a este implante.

5. Precauciones

5.1. Precauciones Generales

- Solamente los médicos quienes recibieron el entrenamiento adecuado deben realizar la implantación del Stent.
- La implantación del Stent se debe llevar a cabo en hospitales donde se puedan realizar intervenciones quirúrgicas de by-pass coronario de emergencia.
- Un bloqueo posterior del Stent puede requerir dilatación del segmento arterial que contiene el Stent. El resultado a largo plazo después de la dilatación repetida de Stents endotelizados no se encuentra bien documentado.
- No utilizar como medios de contraste Ethiodol® ni Lipiodol 1®.

Por NIXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

- No exponga el sistema de suministro a disolventes orgánicos como el alcohol, ni a detergentes.

5.2. Régimen Plaquetario antes y después del procedimiento

- En el ensayo clínico fundamental del PARTNER® DES, se administró clopidogrel o ticlopidina antes del procedimiento y por un periodo de 3 meses después del procedimiento. Se administró aspirina de manera concomitante con clopidogrel o ticlopidina y luego se continúo con este tratamiento indefinidamente para reducir el riesgo de trombosis. Para información más específica, por favor consulte la sección 9, Estudios Clínicos.
- Es muy importante que el paciente cumpla con las recomendaciones para una terapia antiplaquetaria después del procedimiento. La discontinuación anticipada de la medicación antiplaquetaria prescripta puede causar un mayor riesgo de trombosis, infarto de miocardio o la muerte. Antes de la Intervención Coronaria Percutánea (ICP), si se espera un procedimiento quirúrgico o dental que requiere una discontinuación anticipada de la terapia antiplaquetaria, el médico y el paciente deben considerar cuidadosamente si un Stent eluyente de droga y su asociación con la terapia antiplaquetaria recomendada son el tratamiento ICP apropiado a elegir. Después del ICP, si se recomienda un procedimiento quirúrgico o dental, se deben ponderar los riesgos y beneficios del procedimiento contra los riesgos asociados con la discontinuación anticipada de la terapia antiplaquetaria.
- Pacientes que requieren una discontinuación de terapia antiplaquetaria (por ejemplo, secundario a una hemorragia activa) deben ser monitoreados cuidadosamente en caso de un evento cardíaco. A discreción del médico del paciente, se debe reiniciar la terapia antiplaquetaria tan pronto como sea posible

5.3. Uso de múltiples Stents

El grado de exposición del paciente a la droga y polímero está directamente relacionado con el número de Stents implantados. El uso de más de dos PARTNER® DES no ha recibido una evaluación clínica adecuada. El uso de más de dos PARTNER® DES causará que el paciente reciba grandes cantidades de fármaco y polímeros que la experiencia reflejada en los estudios clínicos. Para evitar la posibilidad de corrosión despareja del metal, no implante Stents de diferentes materiales de manera conjunta en donde es posible la superposición o el contacto. Interacciones potenciales del PARTNER® DES con otros Stents eluyentes o cubiertos no han sido evaluadas y se deben evitar siempre que sea posible.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

5.4. Braquiterapia

No se ha establecido la seguridad y efectividad de PARTNER® DES en pacientes que han tenido braquiterapia de la lesión a tratar. Tampoco se ha establecido la seguridad y efectividad del uso de la braquiterapia para tratar la re-estenosis. Tanto la braquiterapia vascular y PARTNER® DES alteran la remodelación arterial. No se ha determinado aun la sinergia entre estos dos tratamientos.

5.5. Uso en conjunción con otros procedimientos.

No se ha establecido la seguridad y efectividad del uso de dispositivos mecánicos de aterectomía (catéteres de aterectomía direccional y catéteres de aterectomía rotacional) o catéteres de angioplastia láser en conjunción con la implantación del stent **PARTNER®.**

5.6. Uso en poblaciones especiales

5.6.1. Embarazo: Categoría de Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas u hombres que planeen tener un hijo. Se debe iniciar la anticoncepción efectiva antes de la implantación de un PARTNER® DES y después de 12 semanas de la implantación. PARTNER® DES debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el embrión/feto.

5.6.2. Uso durante la lactancia: Se debe tomar una decisión con respecto a si de discontinua con la lactancia o si se implanta el Stent, considerando la importancia del Stent en la madre.

5.6.3. Género: Estudios clínicos del PARTNER® DES no detectaron ninguna diferencia importante en la seguridad y efectividad de los pacientes masculinos y femeninos.

5.6.4. Diferencia Étnica: Estudios clínicos del PARTNER® DES no incluyeron un número importante de pacientes para evaluar las diferencias en la seguridad y efectividad a causa de la etnicidad, ya sea por categoría individual o categorías agrupadas en caucásico y no caucásico.

5.6.5. Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la efectividad del PARTNER® DES en pacientes pediátricos menores de 18 años.

5.6.6. Uso Geriátrico: Estudios clínicos del PARTNER® DES no detectaron diferencias en los pacientes de 65 o más años de edad con respecto a la seguridad y eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes.

Por MIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

5.7. Características de los Vasos y Lesiones

No se ha establecido la seguridad y efectividad del PARTNER® DES en las siguientes poblaciones de pacientes:

- Pacientes con trombosis de vasos sin resolver en el lugar de la lesión.
- Pacientes con diámetro de vaso < 2,5mm o > 4mm referencia de arteria coronaria.
- Pacientes con lesiones localizadas en los injertos de la vena safena, en la zona no protegida de la arteria coronaria izquierda principal, lesiones ostiales, o lesiones en la bifurcación.
- Pacientes con enfermedad difusa o flujo distal deficiente en las lesiones identificadas.
- Pacientes con vasos tortuosos en la región de la obstrucción o cercanas a la lesión.
- Pacientes con un reciente infarto agudo de miocardio con evidencia de trombo o circulación deficiente.
- Pacientes con más de dos Stents superpuestos.
- Pacientes con un seguimiento mayor a 24 meses.

5.8. Interacciones Medicamentosas

Se conoce que muchos medicamentos afectan el metabolismo del sirolimus, y otra interacción de medicamentos pueden inferirse por conocidos efectos metabólicos. Se conoce además que el sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como para la P-glicoproteína (P-gp).

Se debe considerar el potencial para la interacción de medicamentos al decidir colocar un **PARTNER® Stent** en un paciente que está tomando un medicamento que puede interactuar con sirolimus, o al decidir empezar terapia con tal medicamento en el paciente que recientemente ha recibido un **PARTNER® Stent.** No se ha determinado aún el efecto de la interacción del medicamento en la seguridad y eficacia del **PARTNER® Stent.**

5.9. Cirugía de arteria coronaria / Efecto en Anastomosis

Hay informes esporádicos con respecto a la dehiscencia anastomósica bronquial de trasplante de anastomosis en pacientes con trasplante de pulmón, quienes recibieron terapia oral de sirolimus. En un vaso donde se ha implantado recientemente el PARTNER® DES, se espera que las concentraciones de sirolimus sean varias veces superiores a las concentraciones sistémicas de sirolimus. Por ende, se debe considerar la posibilidad de que la presencia del PARTNER® DES pueda comprometer la curación de la anastomosis vascular de arteria coronaria. No se observo ningún caso de esta índole en la muy limitada experiencia de los ensayos clínicos.

5.10. Potencial de la Supresión Inmune

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

El sirolimus, el principio activo del **PARTNER® Stent**, es un agente inmunosupor que también se encuentra disponible en formulaciones orales. El pico de concentración plasmática media de sirolimus después de la colocación de uno o dos PARTNER® DES (0,46 ng/ml y 0,88 ng/ml, respectivamente) es considerablemente más baja que otras concentraciones terapéuticas que usualmente se obtienen cuando se utilizan las formulaciones orales de sirolimus como profilaxis del rechazo de trasplante de riñón. No hay informes de supresión inmune en los estudios clínicos de PARTNER® DES cuando se lo empleo de acuerdo al uso indicado. Sin embargo, para los pacientes que reciben varios PARTNER® DES de manera simultánea, puede ser posible que concentraciones plasmáticas de sirolimus se acerquen temporalmente a los niveles de inmunosupresión, especialmente en aquellos pacientes que poseen insuficiencia hepática o quienes estén tomando medicamentos que inhiben CYP3A4 o P-glicoproteína. Se debe considerar esta posibilidad para dichos pacientes, particularmente si ellos también están tomando sirolimus oral (o rapamicina), otros agentes inmunosupresores, o que de otra manera se encuentran en riesgo de inmunesupresión.

5.11. Potencial Elevación de Lípidos

Se asocio el uso de sirolimus oral en pacientes con trasplante renal, con el incremento de colesterol y triglicéridos en suero, que en algunos casos requirió tratamiento. Este efecto se observo con ambas dosis, alta y baja, asociadas a una terapia oral prolongada. Al usarse siguiendo las instrucciones de uso, se espera que las concentraciones plasmáticas de sirolimus del stent **PARTNER®** sean más bajas que las concentraciones que se obtienen normalmente en los pacientes trasplantados, pero aun no se conoce la magnitud y duración de cualquiera de los efectos de esas concentraciones.

5.12. Imagen de Resonancia Magnética (IRM)

No se debe realizar una imagen de resonancia magnética en pacientes después de la implantación del Stent hasta que haya un recubrimiento de neoíntima adecuado debido a un posible desplazamiento del Stent. Usualmente se considera que este periodo es de ocho semanas para un Stent convencional de acero inoxidable sin recubierta. Debido a la reducción de la formación de neoíntima asociada con el Sistema de Stent Coronario eluyente de sirolimus, el periodo de vulnerabilidad puede ser más largo. Sin embargo, existe en la actualidad información insuficiente para proveer una recomendación específica.

5.13. Precauciones para manipular el Stent

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

0934

22

- Stent de un solo uso. No esterilizar ni reutilizar este producto. Observe la fecha de vencimiento.
- No retire el Stent del balón de suministro en el que se encuentra puesto que tal acción puede dañar el Stent y provocar la embolización del Stent. Se pretende que se use el Sistema de Suministro de Stent como un sistema propiamente dicho.
- No realizar un aspirado al sistema de suministro antes de alcanzar la lesión seleccionada.
- Se debe proceder con el debido cuidado para evitar la manipulación del Stent o modificar de alguna forma la disposición del mismo sobre el balón. Esta precaución es de máxima importancia durante la extracción del catéter de su envase, colocándolo sobre la guía y haciéndolo avanzar a través de la válvula hemostática de rotación de gran calibre y del centro del catéter guía.
- La manipulación del Stent (por ejemplo, rodando el Stent montado con los dedos) puede dañar el recubrimiento, causar contaminación y desajustar el Stent del sistema de suministro del balón y puede causar desalojo.
- Use solo el medio apropiado de inflado de balón. No use aire o ningún medio gaseoso para inflar el balón puesto que puede causar una expansión no uniforme y dificultar la colocación del Stent.

5.14 Precauciones para la colocación del Stent

- Se debe predilatar con un balón de tamaño apropiado.
- No preparar o pre-inflar el balón antes de la colocación del Stent de otra forma que no sea la indicada. Utilizar la técnica de eliminación del aire del balón descripta en la sección 10 – Manual del operario.
- Los catéteres guía usados deben tener tamaños lumen que sean apropiados para acomodar el sistema de suministro del Stent.
- No ejercer presión negativa en el catéter de suministro antes de la colocación del Stent a través de la lesión. Esto puede provocar desalojo prematuro del Stent desde el balón.
- Aunque el catéter de balón de suministro del Stent esté suficientemente fuerte como para expandir el Stent sin ruptura, un rasgón circunferencial del balón distal móvil al Stent y antes de la expansión completa del Stent puede causar que el balón se ate al Stent, requiriendo cirugía de remoción. En caso de ruptura del balón, debe retirarse y, si es necesario, debe intercambiarse un nuevo catéter de balón sobre el la guía para completar la expansión del Stent.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

23

- Implantar un Stent puede conducir a la disección del vaso distal y/o proximal a la porción de colocación de Stents y causar el cierre agudo del vaso, requiriendo una intervención adicional (by-pass coronario de emergencia, mayor dilatación, colocación de Stents adicionales, u otras intervenciones).
- No expandir el Stent si no está colocado adecuadamente en el vaso.
- La colocación del Stent tiene potencial de comprometer la permeabilidad de la rama lateral.
- Cuando se traten de lesiones múltiples, el Stent distal debe implantarse en primer lugar, seguido de la implantación del Stent en la lesión más próxima. La implementación efectuada en este orden evita tener que cruzar el Stent proximal para colocar el Stent distal, y reduce así la posibilidad de desalojar el Stent proximal y de dañar el recubrimiento del Stent.
- Las presiones del balón deben controlarse durante el inflado del mismo. No sobrepasar la presión efectiva de estallido indicada en la etiqueta del producto. La utilización de presiones superiores a las indicadas en los rótulos del producto puede provocar la ruptura del balón con posible daño y disección de la intima.
- No intente jalar un Stent no extendido a través del catéter guía puesto que puede desalojar el Stent. Remueva como una unidad, de acuerdo a las instrucciones en Precauciones – 5.15 (Precauciones de Remoción del Sistema Stent).
- Los métodos de recuperación del Stent (uso de alambres adicionales, pinzas y/o fórceps) pueden causar traumatismo adicional de la vasculatura coronaria y/o al sitio de acceso vascular. Las complicaciones pueden incluir hemorragia, hematoma o pseudo-aneurisma.
- Asegurar el cubrimiento total de la lesión / sitio de disección para que no hayan espacios entre los Stent.

5.15. Precauciones de remoción del sistema Stent

- Si se percibe resistencia inusual en cualquier momento, tanto durante el acceso a la lesión o durante la remoción del sistema de suministro del Stent antes de la implantación del mismo, se deberá retirar el sistema completo como una sola unidad.
- No retirar el sistema de entrega dentro del catéter guía.
- Haga avanzar la de guía dentro de la anatomía coronaria lo más distalmente posible y de forma segura.
- Ajuste la válvula hemostática rotativa para asegurar el sistema de suministro del Stent al catéter guía, luego remueva el catéter guía y el sistema de suministro del Stent como una sola unidad.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

- El no completar estos pasos o aplicar fuerza excesiva al sistema de suministro de Stent puede potencialmente ocasionar pérdida o daño en el Stent o en el sistema de suministro del Stent.
- Si es necesario retener la guía en posición para tener acceso subsecuente a la arteria / lesión, deje la guía en su lugar y remueva todos los otros componentes.

5.16. Procedimiento Posterior a la Implantación

- Se debe tener mucho cuidado al cruzar un Stent recientemente implantado con otros dispositivos tales como un catéter intravascular de ultrasonido (IVUS), una guía coronaria o catéter con balón, para evitar interrumpir el posicionamiento del Stent, aposición, la geometría del Stent, y/o su recubrimiento.
- Se ha demostrado mediante ensayos no clínicos, que un único o un PARTNER® DES superpuesto no presenta riesgos en un entorno de resonancia magnética en un campo de fuerza de 3 Tesla o menos. Se puede comprometer la calidad de la imagen de resonancia magnética si el área de interés se encuentra en la misma zona o relativamente cerca a la de la posición del Stent.
- En el ensayo clínico fundamental del PARTNER® DES, se administró clopidogrel o ticlopidina antes del procedimiento y por un periodo de 3 meses después del procedimiento. Se administró aspirina de manera concomitante con clopidogrel o ticlopidina y luego se continúo con este tratamiento indefinidamente para reducir el riesgo de trombosis. Para más información específica, por favor consulte la sección 9, Estudios Clínicos.
- Pacientes que requieren una discontinuación de la terapia antiplaquetaria (por ejemplo, secundario a una hemorragia activa) deben ser monitoreados cuidadosamente en caso de un evento cardíaco. A discreción del médico del paciente, se debe reiniciar la terapia antiplaquetaria tan pronto como sea posible.

6. Información farmacológica

6.1. Mecanismos de acción

No se ha establecido el mecanismo (o mecanismos) por el cual un PARTNER® DES afecta la producción de neoíntima como se observo en los estudios clínicos. El sirolimus inhibe la activación del linfocito T y la proliferación de células musculares lisas y epiteliales en respuesta a la citoquina y a la estimulación del factor de crecimiento. En las células, el sirolimus se une a la inmunofilina, proteína captadora FK-12 (FKBP-12). El complejo

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

sirolimus FKBP-12 se une e inhibe la activación del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR). Esto causa la inhibición de la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

6.2. Farmacocinética del PARTNER® Sistema de Stent Coronario eluyente de sirolimus.

Se ha determinado la farmacocinética del sirolimus administrado por PARTNER® DES en dos pacientes con enfermedad arterial coronaria después de la implantación de 1 (n=1) ó 2 (n=1) PARTNER® DES. Los parámetros determinados en los pacientes que recibieron uno o dos PARTNER® DES se encuentran en la tabla 6-1.

Tabla 6-1: Parámetros iniciales de la Farmacocinética de Sirolimus en pacientes luego de la implantación de PARTNER stent coronario eluyente de Sirolimus

Nº de Stents	Dosis (mcg)	Tmáx (h)	Cmáx (ng/ml)	t1/2 (h)
1	151	4,0	0,46	210
2	302	3,0	0,88	250

Tmax: tiempo en que alcanza la concentración máxima; Cmáx: Concentración plasmática máxima; t1/2: vida media de eliminación.

Los resultados de la Tabla 6-1 demuestran que la Cmáx es directamente proporcional a la dosis en un rango de dosis duplicada. Luego de la implantación del Stent los niveles sanguíneos fueron de 10 a 20 veces menores que los niveles observados en voluntarios sanos a los cuales se les administró sirolimus por vía oral o a aquellos pacientes que fueron trasplantados. La media de la vida media de eliminación de sirolimus (t1/2) luego de la implantación del Stent para los 2 pacientes fue de 230hs. En comparación con los valores de la media ± DE del t1/2 de Sirolimus luego de una dosis única de sirolimus administrada por vía oral en sujetos sanos (n=305) y en pacientes con transplante renal (n=81) fue de 72,9±19,3hs y 58,2 ±19,2hs, respectivamente. La aparente discrepancia en la vida media de eliminación, luego de la implantación del Stent y de la administración oral, se debe a que la disminución en las concentraciones finales de sirolimus refleja la liberación de dicha droga por el stent y no la eliminación de sirolimus por el cuerpo.

6.3 Farmacocinética de la administración oral de Sirolimus

La actividad farmacocinética de sirolimus ha sido determinada siguiendo la administración oral en voluntarios sanos, pacientes pediátricos con diálisis, pacientes con deterioro hepático, y pacientes con trasplantes renales. La Tabla 6-2 brinda un resumen descriptivo de

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

las estadísticas de la exposición máxima total de la farmacocinética de sirolimus en plasma, basado en tmax, Cmáx y ABC.

Table 6-2: Parámetros Farmacocinéticos (media ± DE) en Voluntarios Sanos, Pacientes con Trasplante Renal y Pacientes con Deterioro Hepático.

Situación del Paciente (n)	Dosis	tmax (horas)	C máx. (ng/ml)	ABC (ng*h/ml)
Sanos (n=18)	Dosis única de 15mg de solución oral	0,82±0,17	78,2 ± 18,3	970 ± 272
Trasplante Renal (n=19)	2mg/día dosis múltiple de solución oral	3,01 ± 2,4	12,2 ± 6,2	158 ± 70
Trasplante Renal (n=23)	5mg/día dosis múltiple de solución oral	1,84 ± 1,3	37,4 ± 21	396 ± 193
Trasplante Renal (n=13)	2mg/día dosis múltiple de comprimidos	3,46 ± 2,4	15,0 ± 4,9	230 ± 67
Deterioro Hepático (n=18)	15mg dosis única de solución oral	0,84 ± 0,17	77,9 ± 23,1	1567 ± 616

6.3.1 Distribución

El radio medio (± DE) plasmático de sirolimus fue de 36 (± 18) en pacientes estables sometidos a alotrasplante renal. Sirolimus se une (en aproximadamente 92%) a las proteínas plasmáticas humanas. En voluntarios masculinos la unión de sirolimus demostró estar principalmente asociada con la albúmina sérica (97%), alfa-1-ácido glicoproteína y lipoproteínas.

Por NIXON Company S/A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

6.3.2 Metabolismo

Sirolimus es un sustrato para ambos citocromos P450 3A4 (CYP3A4) y P-glicoproteína (P-gp). Sirolimus es extensamente metabolizado por o-desmetilación y/o hidroxilación. Se pueden identificar en la sangre siete metabolitos principales, entre los cuales se encuentran: sirolimus, desmetil, y hidroxidesmetil. Algunos de estos metabolitos también se detectan en plasma, muestras de heces y orina. Sirolimus es el principal componente de la sangre humana y contribuye en más de un 90% a la actividad inmunosupresora.

6.3.3 Poblaciones Especiales

Deterioro Hepático: Se administró una dosis única oral de 15mg de sirolimus a 18 voluntarios con función hepática normal y a 18 voluntarios con deterioro hepático *Child-Pugh* clase A ó B, en el cual el deterioro hepático era primario y no se encontraba relacionado con una enfermedad sistemática subyacente. En comparación con los valores del grupo con función hepática normal, el grupo de voluntarios con deterioro hepático tuvo una ABC media y un t1/2 más alta (61% y 43%, respectivamente), mientras que los valores de clearance renal medio fueron más bajos (33%). La t1/2 media aumentó de 79 ± 12 horas en voluntarios con función hepática normal en comparación con el grupo de deterioro hepático que fue de 113 ± 41 horas. Sin embargo, las enfermedades hepáticas de distintas etiologías pueden mostrar diferentes efectos, asimismo, se desconoce la farmacocinética de sirolimus en pacientes con deterioro hepático.

Enfermedad renal: Se desconoce el efecto de la farmacocinética de sirolimus en pacientes con enfermedad renal. No obstante, se detecta una excreción renal mínima (2,2%) de la droga o de sus metabolitos.

Demografía: El sexo, raza y edad (› 65 años) no influyen en la farmacocinética de la administración oral de sirolimus.

6.4 Interacciones Medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que determinen el efecto de PARTNER® DES administrado concomitante con otras drogas. Sirolimus es extensamente metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en la pared intestinal y en el hígado, y sufre eflujo de los enterocitos del intestino delgado por la P-glicoproteína (P-gp).

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

Por lo tanto, la absorción y eliminación del sirolimus sistemáticamente absorbido puede ser influenciada por drogas que afecten a dichas proteínas. Los inhibidores de la CYP3A4 y P-gp pueden incrementar los niveles de sirolimus, mientras que los inductores de la CYP3A4 pueden disminuirlos.

Más abajo se detalla la interacción farmacocinética entre la administración oral de sirolimus y otras drogas. No se han llevado a cabo otros estudios sobre los efectos de la administración concomitante con otras drogas, a excepción de las que siguen a continuación.

6.4.1 Ketoconazol

La administración de dosis múltiples de ketoconazol afecto significativamente la velocidad y la extensión de la absorción así como la exposición de sirolimus luego de la administración de la formulación oral, esto se refleja en el aumento de la Cmáx, tmax y ABC de sirolimus en 4,3 veces, 38%, y 10,9 veces, respectivamente. Sin embargo, el t1/2 de eliminación de sirolimus no sufrió modificaciones. La dosis única de sirolimus no afectó las concentraciones plasmáticas de ketoconazol en el estado estacionario (12 horas). Se recomienda no administrar concomitantemente la solución oral de sirolimus con comprimidos de ketoconazol.

6.4.2 Rifampicina

Como parte de un pre-tratamiento, durante 14 días se les administró a 14 voluntarios sanos, dosis múltiples de rifampicina, 600mg/día, seguido de una dosis única de 20mg de sirolimus. Como consecuencia, el clearance de la dosis oral de sirolimus aumentó significativamente en 5,5 veces (rango = 2,8 a 10), lo que representó disminuciones en el ABC y Cmáx de alrededor del 82% y 71%, respectivamente. En pacientes a los que se les indica la toma de rifampicina, se debe considerar un agente terapéutico alternativo con un potencial de inducción enzimático menor.

6.4.3 Diltiazem

La administración concomitante de 10mg de solución oral de sirolimus y 120mg de diltiazem en 18 voluntarios sanos afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus. La Cmáx, tmax, y ABC de Sirolimus aumentó en 1,4 - 1,3 - 1,6 veces, respectivamente. Sirolimus no afectó la farmacocinética de diltiazem ni la de sus metabolitos desacetildiltiazem y desmetildiltiazem.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

6.4.4 Ciclosporina

En un estudio de 24 voluntarios sanos, se investigó la interacción farmacocinética de dosis únicas de ciclosporina y sirolimus para dos formulaciones orales de sirolimus. Comparando los resultados obtenidos en la administración oral de sirolimus solo, con la administración de 10mg de sirolimus 4 horas después de una dosis única de 300mg de ciclosporina cápsula blanda de gelatina, el ABC de sirolimus incrementó de un 33% a 80%, y la Cmáx de un 33% a 58%, según la formulación. La vida media de sirolimus no fue afectada significativamente. El ABC y la Cmáx de ciclosporina no fueron afectadas significativamente.

En un estudio cruzado a dosis únicas de drogas administradas concomitantemente, 33 voluntarios recibieron 5mg de sirolimus solo, 300mg de ciclosporina cápsula blanda de gelatina 2 horas antes y 2 horas después de la toma de sirolimus. Cuando se administró 2 horas antes de la ciclosporina, la Cmáx y el ABC de sirolimus fueron comparables con las de la administración de sirolimus solo.

No obstante, cuando se administró 2 horas después de la toma de ciclosporina, la Cmáx y el ABC media de sirolimus aumentó en un 125% y 141%, respectivamente, relativa a la administración de sirolimus solo.

6.4.5 Eritromicina

Una vez alcanzado el estado estacionario, la administración de 2mg diarios de una solución oral de sirolimus concomitantemente con 800mg de eritromicina cada 8 hs. (como comprimidos de eritromicina etilsuccinato) en 24 voluntarios sanos afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus y eritromicina. La Cmáx y el ABC de sirolimus incrementaron en 4,4 y 4,2 veces, respectivamente. El tmax aumentó en 0,4 horas. La Cmáx y el ABC de eritromicina incrementó en 1,6 y 1,7 veces, respectivamente, y el tmax aumentó en 0,3 hs.

6.4.6 Verapamilo

Una vez alcanzado el estado estacionario, la administración oral de 2mg diarios de una solución oral de sirolimus concomitantemente con 180mg de verapamilo cada 12 hs, en 26 voluntarios sanos, afectó significativamente la biodisponibilidad de sirolimus y veramipilo. La Cmáx y el ABC de sirolimus incrementaron 2,3 y 2,2 veces, respectivamente, sin variaciones sustanciales en el tmax. La Cmáx y ABC de la actividad farmacológica del S(-) enantiómero de veramipilo incrementaron en 1,5 veces y el tmax disminuyó en 1,2 hs.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

6.4.7 Drogas que pueden co-administrarse sin requerir ajuste de dosis

No se registró actividad farmacocinética significativa clínicamente en la administración concomitante de las drogas enumeradas abajo con sirolimus administrado vía oral. Sirolimus y dichas drogas pueden ser co-administrados sin requerir ajustes en las dosis.

- Aciclovir
- Digoxina
- Gliburida
- Nifedipina
- Norgestrel/ etinilestradiol
- Prednisona
- Sulfametoxazol/ trimetoprima

6.4.8 Otras interacciones medicamentosas

Otras drogas que pueden incrementar las concentraciones de sirolimus en sangre son:

- Inhibidores de los canales de calcio: nicardipina
- Agentes antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol
- Antibióticos macrólidos: claritromicina, troleandomicina
- Agentes procinéticos grastroinstestinales: cisaprida, metoclopramida
- Otras drogas: bromocriptina, cimetidina, danazol, inhibidores de la proteasa del VIH (Por ejemplo; ritonavir, indinavir).

Drogas que pueden disminuir los niveles de sirolimus:

- Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbitales, fenitoína.
- Antibióticos: rifabufina, rifapentina

Este listado no es taxativo

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

Se debe tener especial cuidado cuando drogas u otras sustancias son metabolizadas por la CYP3A4 y son administradas concomitantemente con la implantación de PARTNER® DES.

6.4.9 Jugo de frutas: El jugo de frutas reduce el metabolismo de sirolimus mediado por CYP3A4.

6.4.10. Preparaciones herbales: Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum)* induce la CYP3A4 y P-glicoproteína. Debido a que sirolimus es un sustrato tanto para el citocromo CYP3A4 y la P-glicoproteína, existe la posibilidad de que la toma de Hierba de San Juan concomitantemente con la administración de PARTNER® DES resulte en una reducción de los niveles de sirolimus.

6.4.11. Vacunación

Los inmunosupresores pueden afectar la respuesta a las vacunas. Por lo tanto, la efectividad de las vacunas puede verse disminuida, luego de la implantación de un stent PARTNER®. Se debe evitar el empleo de vacunas vivas; en dichas vacunas se encuentran la del: sarampión, paperas, rubéola, polio oral, BCG, fiebre amarilla, varicela, tifoidea tY21a. Esta enumeración no es taxativa.

6.4.12. Ensayos de farmacología con drogas de laboratorio

No se han llevado a cabo estudios sobre la interacción de sirolimus en ensayos de laboratorios comúnmente realizados.

6.5. Mutagenesis, Carcinogenicidad y Toxicología Reproductiva

Se ha estudiado la genotoxicidad, carcinogenicidad, y toxicología reproductiva de sirolimus en células bacterianas y mamalias *in vitro* y en animales de laboratorio *in vivo.*

Sirolimus demostró no ser genotóxico en el ensayo *in vitro* de mutación reversa bacteriana, en el ensayo de aberración cromosómica en células ováricas en el hámster chino, en el ensayo de mutación inversa de células linfomatosas, el ensayo *in vivo* del micronúcleo del ratón.

Estudios de carcinogenicidad realizados en ratones evidenciaron adenoma hepatocelular y carcinoma a dosis de 1,3 y 6 mg/día vía oral (aproximadamente 15 a 94 veces más que la dosis suministrada por el stent recubierto con 314 mcg de sirolimus, adherido en la superficie del cuerpo). En la semana 104 del estudio de ratas a una dosis de 0,2 mg/kg/día

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

(aproximadamente 6 veces más la dosis suministrada por el stent recubierto con 314 mcg de sirolimus, adherido en la superficie del cuerpo).), se registró un incremento significante en la incidencia de adenoma testicular.

No hubo efectos sobre la fertilidad de las ratas hembras luego de la administración de sirolimus en dosis de hasta 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces más que la dosis suministrada por el stent recubierto con 314 mcg de sirolimus, adherido en la superficie del cuerpo). En ratas macho, no hubo diferencias significativas en la tasa de fertilidad comparada con los controles de dosis de 2 mg/kg/día (aproximadamente 60 veces más que la dosis suministrada por el stent recubierto con 314 mcg de sirolimus adherido en la superficie del cuerpo).

Se observó una disminución del peso testicular y/o lesiones histológicas (por ej. atrofia tubular y células tubulares gigantes) en ratas a las que se les administró una dosis de >0,65 mg/kg/día (aproximadamente 20 veces más que la dosis suministrada por el stent recubierto con 314 mcg de sirolimus adherido en la superficie del cuerpo).

6.6. Embarazo

Embarazo categoría C: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre el efecto de PARTNER® DES en mujeres embarazadas.

Sirolimus resultó tóxico para embriones/fetos a dosis de >0,1/kg/día (aproximadamente 3 veces más que la dosis suministrada por el stent recubierto 314 mcg de sirolimus, adherido en la superficie del cuerpo). La toxicidad del embrión/feto se manifestó como mortalidad y redujo el peso del feto, también estuvo asociado a retrasos en la osificación del esqueleto. No se registraron efectos teratogénicos. Tampoco se presentaron efectos de sirolimus en el desarrollo de conejas preñadas a la dosis tóxica de 0,05 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces más que la dosis suministrada por el stent recubierto 314 mcg de sirolimus, adherido en la superficie del cuerpo).

Antes de la implantación de PARTNER® DES y 12 semanas después de la misma, se debe realizar un proceso de anticoncepción efectivo. PARTNER® DES debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el embrión/feto.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

0934

33

6.7 Lactancia

Sirolimus se excreta en la leche de las ratas hembras. Se desconoce si sirolimus es excretado en la leche humana. Se desconoce la farmacocinética y seguridad de sirolimus en niños. Dado que varias drogas se excretan en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas en niños lactantes, se debe decidir si es conveniente discontinuar la lactancia o no implantar el stent, teniendo en cuenta el beneficio potencial del stent en las madres.

7. Eventos Adversos de PARTNER® Stent Coronario Eluyente de Sirolimus

Eventos adversos (en orden alfabético) que pueden estar asociados a la implantación del stent coronario PARTNER®.

7.1 Eventos Adversos potenciales asociados a la implantación del stent coronario.

- Reacciones alérgicas
- Aneurismas
- Arritmias
- Bloqueo cardíaco
- Muerte
- Disección
- Reacciones farmacológicas a agentes antiplaquetarios/ anticoagulantes/ medios de contraste.
- Embolización del Stent
- Cirugía de emergencia de by-pass coronario
- Colocación incorrecta del stent
- Fiebre
- Fistulación
- Hemorragias

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

- Hipotensión/ Hipertensión
- Aposición parcial del stent
- Infección y dolor en el sitio de inserción del stent

7.2 Eventos adversos relacionados a sirolimus (luego de la administración oral):

- Pruebas de función hepática anormal
- Anemia
- Artralgias
- Diarrea
- Hipercolesterolemia
- Hipersensibilidad, incluida anafilácticos, reacciones tipo anafilactoide
- Hipertrigliceridemia
- Hipocalemia
- Infecciones
- Enfermedad pulmonar interscitial
- Leucopenia
- Linfoma y otros tumores
- Trombocitopenia

8. Información para el paciente

El médico debe considerar la siguiente información como guía para el paciente:

- Advertir sobre los riesgos asociados a la implantación del stent.
- Advertir sobre los riesgos asociados a un implante eluyente de sirolimus
- Advertir sobre los riesgos/beneficios acorde con el paciente

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

- Advertir sobre los posibles ajustes que deban realizarse en el estilo de vida luego de la implementación del stent, y a largo plazo.
- Advertir sobre los riesgos de la discontinuación temprana de terapia antiplaquetaria.

9. Presentación

ESTÉRIL: Este producto está esterilizado con óxido de etileno, y es apirógeno. No utilizar si el envase se encuentra abierto o dañado.

Producto de un solo uso. No vuelva a esterilizar.

CONTENIDO: Un (1) Stent Coronario Eluyente de Sirolimus PARTNER® DES en un Sistema de Suministro H-Stent™.

CONSERVACIÓN: Almacenar en un lugar fresco, protegido de la luz, y seco. Conservar a 25ºC (77ºF); excursiones permitida hasta 15-30ºC.

10. Instrucciones para el operario

10.1 Acceso al Envase del Sistema de stent de suministro estéril

Abrir la bolsa y remover el producto que se encuentra envasado en un aro en espiral y en una bandeja. Coloque o deje caer el producto en un campo estéril empleando una técnica aséptica.

10.2 Inspeccionar antes de utilizar

Antes de abrir el envase, examine con cuidado el envase del sistema de stent de suministro, y revise que no se haya violado la barrera de esterilización. Antes de utilizar el producto, remueva el sistema del envase e inspecciónelo para asegurarse que el mismo no tenga dobleces, torceduras u otros daños. No utilice el dispositivo si nota algún tipo de daño en el envase.

10.3. Materiales a utilizar en combinación

Cantidad	Material
N/A	Catéter(es) guía apropiado
2-3	Jeringas de 10-20 cc
1.000 u / 500 cc	Solución heparinizada estéril normal

Por NIXON Company S.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA R S
FARMACEUTICA - M.N. 1407
DIRECTORA TECNICA

1	Guía de ≤0,014" (0,36 mm) de diámetro
1	Válvula hemostática rotatoria con diámetro apropiado
N/A	Medio de contraste diluido 1:1 en solución salina normal
1	Dispositivo de inflado
1	Llave (de 3 entradas, mínimo)
1	Un dispositivo de torsión
1	Guía introductora
N/A	Drogas anticoagulantes y antiplaquetarias adecuadas

10.4 Preparación

- EVITE manipular el stent durante el desplazamiento del lumen guía, ya que esto puede afectar la posición del stent en el balón.
- NO ejerza presión negativa o positiva sobre el balón

10.4.1 Lavar el catéter con una solución salina heparinizada estéril normal.

Localice el lumen de la guía introductora y purgue el lumen de la guía con una solución salina heparinizada estéril normal durante la preparación del sistema de suministro.

1. Conecte la jeringa con solución salina heparinizada estéril a la aguja de purgado que viene con el catéter.
2. Inserte la aguja en el extremo del catéter y purgue el lumen de la guía con solución salina heparinizada estéril.

10.4.3 Pasos a seguir

1. Prepare el dispositivo de inflado o la jeringa con el medio de contraste
2. Conecte el dispositivo inflado o la jeringa a la llave; luego colóquelo en la llave de inflado del balón.
3. Abra la llave del sistema de suministro
4. Deje el dispositivo de inflado o la jeringa en neutro

Por NIXON Company S.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

38

10.5 Procedimiento de Suministro

Pasos a seguir

1. Prepara el acceso vascular siguiendo prácticas estandarizadas.
2. Prepara el lugar de la lesión siguiendo técnicas estandarizadas.
3. Mantener presión neutral sobre el dispositivo de inflado. Abrir la válvula hemostática rotatoria tanto como sea posible.
4. Cargar el sistema de suministro en el tramo proximal de la guía mientras mantiene la guía posicionada sobre la lesión seleccionada.
5. Avanzar el Sistema de Suministro sobre la guía hacia la lesión seleccionada. Utilice los marcadores radiopacos del balón para posicionar el Stent a través de la lesión; realice la angiografía para confirmar la posición del Stent.

Nota: En caso de presentarse alguna resistencia inusual durante el acceso a la lesión o durante el retiro del stent, se deberá remover el sistema del stent completo como una sola unidad.

10.6 Procedimiento de Colocación

Pasos a seguir

1. Antes de la colocación, vuelva a confirmar la correcta posición del Stent, y verifique que sea relativa a la lesión seleccionada con la ayuda de los marcadores radiopacos.
2. Conecte el dispositivo de inflado (inflado sólo parcialmente con el medio de contraste) a una llave de tres entradas y ejerza presión negativa para purgar el aire del balón.
3. Gire la llave en el catéter hacia la posición de "apagado" y purgue el aire del dispositivo de inflado. Cierre la salida de la llave.
4. Infle el balón, bajo visualización fluoroscópica hasta al menos la presión nominal para colocar el Stent, pero no exceda la presión de estallido especificada de 16 atm (1261 kPa). Mantenga la presión de inflado por 15-30 segundos para lograr la expansión total del Stent. La expansión óptima requiere que el todo el Stent se apoye sobre la pared arterial, y que el diámetro interno del Stent coincida con el diámetro del vaso de

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

referencia. Se debe verificar el contacto del stent con la pared con una angiografía de rutina o un ultrasonido intravascular.

5. Recubra la lesión entera y el área a ser tratada con el balón (incluida las disecciones) con PARTNER® DES, permitiendo una cobertura adecuada del Stent del tejido sano proximal y distal a la lesión.

6. Desinflar el balón aspirando con el dispositivo de inflado. Asegúrese que el balón se haya desinflado por completo antes de intentar remover el catéter.

7. Realice una angiografía por inyección a través del catéter guía para verificar que el Stent se encuentre expandido de manera adecuada.

10.7. Precauciones por Mayor Dilatación de los segmentos del Stent: No dilate el stent más allá de los siguientes límites:

Diámetro Nominal del Stent	Limite de Dilatación
2,50mm	2,74mm
2,75mm	2,99mm
3,00mm	3,24mm
3,50mm	3,74mm
4,00mm	4,24mm

Se deben tomar todos los recaudos para asegurar que el Stent no esté dilatado por debajo del mínimo. Si el tamaño del Stent expandido es aún inadecuado respecto del diámetro del vaso, o si no logra tener total contacto con la pared del vaso, se puede emplear un balón más grande para lograr la expansión del Stent hasta el diámetro requerido. El Stent puede ser expandido aún más si se emplea un catéter con balón de menor calibre, mayor presión y no distensible. De requerirlo, el segmento en el cual se colocó el stent puede ser recruzado con cuidado utilizando una guía prolapsada para evitar el desplazamiento del Stent. El balón debe estar centrado dentro del Stent y no debe extenderse por fuera de los límites de la zona de colocación del stent.

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

10.8 Procedimiento de Extracción

Pasos	Acción
1.	Asegúrese de que el balón se encuentre completamente desinflado
2.	Mantenga la posición de la guía y ejerza presión negativa constante sobre el dispositivo de inflado mientras retira el sistema de suministro de stent. Nota: En caso de presentarse alguna resistencia inusual durante el acceso a la lesión o durante el retiro del stent, se deberá remover el sistema del stent completo como una sola unidad. Observe las precauciones para la extracción del sistema completo especificadas en las instrucciones de extracción del sistema de suministro de stent.
3.	Repita la angiografía para evaluar el área de suministro del stent. En caso de no haber logrado una expansión adecuada, intercambie por el catéter original de suministro de stent o utilice otro catéter con balón que cuente con el diámetro de balón apropiado para lograr la aposición correcta del stent en la pared del vaso
4.	El diámetro final del stent debe coincidir con el segmento de referencia del vaso. ASEGÚRESE DE QUE EL STENT NO ESTE DILATADO POR DEBAJO DE SU LÍMITE.

10.9 Información *In-vitro*

Tabla 10-1. Relación entre la presión de inflación y el diámetro del balón

Diámetro del balón (atm)	Presión de inflado (atm)										
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22
2,5	2,21	2,31	2,41	2,50	2,56	2,62	2,68	2,74	2,78	2,82	2,86
2,75	2,46	2,56	2,66	2,75	2,81	2,87	2,93	2,99	3,03	3,07	3,11
3,0	2,71	2,81	2,91	3,00	3,06	3,12	3,18	3,24	3,29	3,34	3,39
3,5	3,21	3,31	3,41	3,50	3,56	3,62	3,68	3,74	3,8	3,86	3,92
4,0	3,71	3,81	3,91	4,00	4,08	4,16	4,24	4,3	4,36	4,42	4,48

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

PN: Presión nominal

RBP (por sus siglas en inglés): Presión Efectiva de Estallido

Tabla 10-2 Información sobre los números de catálogo de PARTNER® DES stent coronario eluyente de Sirolimus

Longitud del stent (mm) / Diámetro del stent (mm)	12	15	18	21	24	29	36
2,5	LPRP2512	LPRP2515	LPRP2518	LPRP2521	LPRP2524	LPRP2529	LPRP2536
2,75	LPRP2712	LPRP2715	LPRP2718	LPRP2721	LPRP2724	LPRP2729	LPRP2736
3,0	LPRP3012	LPRP3015	LPRP3018	LPRP3021	LPRP3024	LPRP3029	LPRP3036
3,5	LPRP3512	LPRP3515	LPRP3518	LPRP3521	LPRP3524	LPRP3529	LPRP3536
4,0	LPRP4012	LPRP4015	LPRP4018	LPRP4021	LPRP4024	LPRP4029	LPRP4036

Por NIXON Company S.A
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

Tabla 10-3 Símbolos de referencia

REF	NÚMERO DE REFERENCIA
LOT	NÚMERO DE LOTE
	FECHA DE VENCIMIENTO
STERILE EO	ESTERILIZADO CON ÓXIDO DE ETILENO
	NO RE UTILIZAR
	NO UTILIZAR SI EL ENVASE ESTÁ DAÑADO
	TEMPERATURA LÍMITE
	PRECAUCIÓN
	LEASÉ LAS INSTRUCCIONES DE USO
	FABRICANTE
NP	PRESIÓN NOMINAL
RBP	PRESIÓN EFECTIVA DE ESTALLIDO
EC REP	REPRESENTANTE AUTORIZADO DE LA COMUNIDAD EUROPEA
RX	INTERCAMBIO RÁPIDO
	FECHA DE FABRICACIÓN
SN	NÚMERO DE SERIE

POLINXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

Lepu Medical Technology (Beijing) Co., Ltd.

No 37 Chaoqian Road Changping District Beijing China

Código Postal: 102200

Tel: 86-10-80120666

Fax: 86-10-80120600

Página Web: www.lepumedical.com

P2009-07-10 Última Revisión: 2001

Por NIXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

PROYECTO DE ROTULO (ETIQUETA AUTOADHESIVA)

PARTNER™ Sirolimus-eluting Coronary Stent System

REF xxxx LOT xxxx

STERILE EO

Autorizado por la A.N.M.A.T: **PM 1970-2**

Importado por:
NIXON COMPANY S.A
Azcuénaga 781/3 PB - CABA – Argentina
Legajo A.N.M.A.T. Nro 1970

MM/AAAA

MM/AAAA

Fabricado por:
Lepu Medical Technology (Beijing) Co., Ltd.
No 37 Chaoqian Road, Changping District, Beijing – China

Indicaciones:
El stent PARTNER™ está indicado para mejorar el diámetro luminal coronario en pacientes con enfermedades isquémicas sintomáticas debido a lesiones a lesiones discretas de novo (< 34mm de longitud) en arterias coronarias nativas con un diámetro de vaso de referencia de 2.5 a 4.0 mm.

Instrucción de uso, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones: Según Manual de Instrucciones de uso adjunto.

Conservación: Mantener en lugar fresco, oscuro, seco, bien ventilado y limpio; lejos de gases corrosivos; a una humedad relativa menor al 80%. Conservar a una temperatura entre 15 - 30°C

Director Técnico: Farmacéutica Andrea Rios – M.N. 14070

VENTA EXCLUSIVA A PROFESIONALES E INSTITUCIONES SANITARIAS

Por NIXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA

PROYECTO DE CERTIFICADO DE IMPLANTE

Certificado de Implante
Disposición A.N.M.AT. N° 5267/06

El presente certificado cumple con los requisitos de la Disposición N° 5267/06 de la A.N.M.A.T

Certificado de Implante N°.....

Producto

Nombe: Sistema de Stent Coronario Eluyente de Sirolimus
Modelo: **Partner** ™ Sirulimus-Eluting Coronary Stent System
Lote/Serie.....
Registro A.N.M.A.T. N° PM 1970-2
Fabricante: Lepu Medical , N° 37 Chaoqian Road, Changping District, Beijing – China .
Importador: Nixon Company S.A. , Azcuenaga 781/3 PB – CABA – Argentina .

Procedimiento

Fecha.....Institución.....
Doctor o Doctores Intervinientes .....
Paciente (Nombre y N° Documento).....
Historia Clínica N° .....
Obra Social // Financiador.....
PROFESIONAL A CARGO DEL PROCEDIMIENTO:

.....
Firma y Sello

Reservado para Etiqueta Autoadhesiva

Nota: se confecciona por triplicado. Uno de los ejemplares debe ser archivado en la Historia Clinica del paciente, otro debe ser facilitado al mismo y el tercer ejemplar es para el caso de que sea requerido por la entidad financiadota de la prestación.

Por NIXON Company S.A.
ADOLFO STEL
GERENTE GENERAL

ANDREA VANESA RIOS
FARMACEUTICA - M.N. 14070
DIRECTORA TECNICA