



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-9308-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 18 de Noviembre de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000559-21-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000559-21-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EMECLAD y nombre/s genérico/s CLADRIBINA, 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 07/09/2022 16:10:37, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 07/09/2022 16:10:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/09/2022 16:10:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 07/09/2022 16:10:37 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 07/09/2022 16:10:37 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000559-21-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.11.18 10:41:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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



**EMECLAD®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
**Comprimidos**

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**EMECLAD®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
**Comprimidos**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina  
Vía de administración oral

Envase con 4 comprimidos\*

Cada comprimido contiene: Cladribina 10 mg. Excipientes: Hidroxipropil-Beta-Ciclodextrina 143,76 mg, Sorbitol 64,04 mg, Estearato de magnesio 2,20 mg.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C y en su envase original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 1 y 6 comprimidos.



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**EMECLAD®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
**Comprimidos**

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria Argentina**  
**Vía de administración oral**

**Lea esta guía de EMECLAD® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento fue prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

### **1. ¿Qué es EMECLAD® y para qué se utiliza?**

**EMECLAD®** contiene el principio activo Cladribina, una sustancia citotóxica (capaz de matar células) que actúa principalmente sobre los linfocitos, unas células del sistema inmunitario implicadas en la inflamación.

**EMECLAD®** es un medicamento que se usa para tratar la Esclerosis Múltiple en los adultos. La Esclerosis Múltiple es una enfermedad en la que la inflamación destruye la vaina protectora que rodea los nervios.

Se ha demostrado que el tratamiento con **EMECLAD®** reduce el empeoramiento de los síntomas y enlentece la progresión de la discapacidad.

### **2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar EMECLAD®?**

**No utilice EMECLAD®:**

- Si es alérgico a Cladribina o a alguno de los demás componentes de **EMECLAD®**.
- Si está infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Si tiene tuberculosis o inflamación del hígado (hepatitis) activas.
- Si tiene el sistema inmunitario debilitado debido a enfermedades o por algún medicamento que está tomando. Entre los medicamentos que debilitan el sistema inmunitario o reducen la producción de células sanguíneas en la médula ósea se encuentran:
  - ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina (usados para suprimir el sistema inmunitario, por ejemplo, después de un trasplante de órgano);
  - metotrexate (usado para tratar afecciones como la psoriasis o la artritis reumatoide);
  - corticoesteroides durante un tiempo prolongado (usados para reducir la inflamación, por ejemplo, en el asma).

Consulte también "Otros medicamentos y **EMECLAD®**".

- Si tiene un cáncer activo.
- Si tiene problemas renales moderados o graves.
- Si está embarazada o en período de lactancia.

No tome **EMECLAD®** y consulte a su médico si tiene dudas de si se encuentra en alguna de las anteriores circunstancias.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **EMECLAD®**.

### **Análisis de sangre**

Se le realizarán análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento para comprobar si puede tomar **EMECLAD®**. También se le realizarán análisis de sangre durante y después del tratamiento para comprobar que puede continuar tomando **EMECLAD®** y que no está desarrollando ninguna complicación asociada al medicamento.

### **Infecciones**

Se le realizarán estudios para comprobar si tiene infecciones antes de iniciar el tratamiento con **EMECLAD®**. Es importante que consulte a su médico si cree que tiene una infección. Entre los síntomas de infección se encuentran: fiebre, dolor, dolores musculares, dolor de cabeza, sensación general de malestar o pérdida del apetito. Su médico puede retrasar el tratamiento o interrumpirlo hasta que desaparezca la infección.

### **Herpes zóster**

Si es necesario, se le aplicará la vacuna contra el herpes zóster antes de iniciar el tratamiento. Tendrá que esperar entre 4 y 6 semanas para que la vacuna haga efecto. Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de herpes zóster, una complicación frecuente de **EMECLAD®**, que puede necesitar tratamiento específico.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Si cree que la Esclerosis Múltiple está empeorando o nota cualquier síntoma nuevo, como, por ejemplo, cambios en el estado de ánimo o la conducta, problemas de memoria, dificultades para hablar o comunicarse, consulte a su médico lo antes posible. Pueden ser síntomas de un trastorno cerebral raro, causado por una infección, llamado leucoencefalopatía multifocal progresiva. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una afección grave que puede causar una discapacidad importante o la muerte.

Aunque la leucoencefalopatía multifocal progresiva no se ha observado con **EMECLAD®**, como medida de precaución, es posible que se le realice una resonancia magnética de la cabeza antes de iniciar el tratamiento.

### **Cáncer**

Se han observado casos individuales de cáncer en los pacientes que recibieron Cladribina en los ensayos clínicos. Consulte a su médico si ha tenido cáncer. Su médico decidirá las mejores opciones de tratamiento para usted. Como medida de precaución, su médico le aconsejará seguir las recomendaciones habituales para detectar cáncer en forma temprana.

### **Anticoncepción**

Tanto los hombres como las mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **EMECLAD®** y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. Esto es importante porque **EMECLAD®** puede dañar gravemente al bebé.

### **Transfusiones de sangre**

Si necesita transfusiones de sangre, dígame al médico que está tomando **EMECLAD®**. Puede ser necesario irradiar la sangre para evitar complicaciones.

### **Cambios de tratamiento**

Si cambia de otros medicamentos para la Esclerosis Múltiple a **EMECLAD®**, su médico comprobará que sus valores de células sanguíneas (linfocitos) sean normales antes de iniciar el tratamiento.

Si cambia de **EMECLAD®** a otros tratamientos para la Esclerosis Múltiple, consulte a su médico. Pueden producirse solapamientos en el efecto sobre el sistema inmunitario.

### **Problemas hepáticos**

Consulte a su médico antes de tomar **EMECLAD®**, si tiene problemas hepáticos.

### **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de **EMECLAD®** en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y EMECLAD®**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No inicie el tratamiento con **EMECLAD®** junto con medicamentos que debilitan su sistema inmunitario o reducen la producción de células sanguíneas en su médula ósea. Estos incluyen:

- ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina (usados para suprimir el sistema inmunitario, por ejemplo, después de un trasplante de órgano).
- metotrexate (usado para tratar afecciones como la psoriasis o la artritis reumatoide).
- corticoesteroides durante un tiempo prolongado (usados para reducir la inflamación, por ejemplo, en el asma). Pueden usarse corticoesteroides a corto plazo si el médico lo aconseja.

No use **EMECLAD®** junto con otros medicamentos para la Esclerosis Múltiple a menos que su médico se lo aconseje específicamente. Entre estos medicamentos se encuentran alemtuzumab, daclizumab, dimetilfumarato, fingolimod, acetato de glatiramer, interferón beta, natalizumab o teriflunomida.

**No tome EMECLAD® al mismo tiempo que ningún otro medicamento.** Deje un intervalo de **por lo menos tres horas** entre la toma de **EMECLAD®** y la de otros medicamentos tomados por vía oral. **EMECLAD®** contiene hidroxipropil-beta-ciclodextrina, que puede interactuar con otros medicamentos en el estómago.

Consulte a su médico si recibe o ha recibido tratamiento con:

- medicamentos que pueden afectar a las células de la sangre (por ejemplo, carbamazepina, usada para tratar la epilepsia). Tal vez su médico deba controlarlo más estrechamente.
- algunos tipos de vacunas (vacunas vivas o vivas atenuadas). Si le han aplicado vacunas vivas o atenuadas en las últimas 4 a 6 semanas, el tratamiento con **EMECLAD®** debe retrasarse. No debe recibir estas vacunas durante el tratamiento con **EMECLAD®**. Es necesario que el sistema inmunitario se haya recuperado antes de que se le pueda vacunar; para comprobar esto serán necesarios análisis de sangre.
- dilazep, nifedipino, nimodipino, reserpina, cilostazol o sulindaco (usados para tratar enfermedades del corazón, hipertensión, enfermedades vasculares o inflamatorias) o eltrombopag (usado para tratar enfermedades asociadas a hemorragias). Su médico le dirá qué hacer si tiene que tomar estos medicamentos.
- rifampicina (usada para tratar algunos tipos de infecciones), hierba de San Juan (usada para tratar la depresión) o corticoesteroides (usados para reducir la inflamación). Su médico le dirá qué hacer si tiene que tomar estos medicamentos.

Hable con su médico si toma anticonceptivos hormonales orales. Necesita un segundo método anticonceptivo durante el tratamiento con **EMECLAD®** y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis.

### **Embarazo y lactancia**

No tome **EMECLAD®** si está embarazada o tratando de quedar embarazada. Esto es importante porque **EMECLAD®** puede dañar gravemente al bebé.

Debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con **EMECLAD®** y por lo menos durante seis meses después de tomar la última dosis. Hable con su médico si toma

anticonceptivos hormonales orales. Necesita un segundo método anticonceptivo durante el tratamiento con **EMECLAD®** y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis. Si queda embarazada cuando han pasado más de seis meses después de la última dosis del año 1, no se prevén riesgos de seguridad, pero esto significará que no puede recibir tratamiento con **EMECLAD®** mientras esté embarazada.

Si usted es un hombre debe usar métodos anticonceptivos efectivos para evitar que su pareja quede embarazada mientras esté recibiendo tratamiento con **EMECLAD®** y durante seis meses después de la última dosis.

Su médico le orientará sobre los métodos anticonceptivos apropiados.

No tome **EMECLAD®** si está en período de lactancia. Si su médico opina que **EMECLAD®** es esencial para usted, le aconsejará que deje la lactancia materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

**EMECLAD®** no afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### **3. ¿Cómo utilizar EMECLAD®?**

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

#### **Cursos de tratamiento**

Se le administrará **EMECLAD®** en forma de dos cursos de tratamiento a lo largo de dos años.

Cada curso consiste en dos semanas de tratamiento, separadas por un mes al inicio de cada año de tratamiento.

Una semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que recibirá uno o dos comprimidos al día; su médico calculará la dosis en función de su peso.

Antes de empezar cada curso de tratamiento, el médico le hará un análisis de sangre para comprobar que sus niveles de linfocitos están dentro de los límites aceptables. Si éste no fuera el caso, se retrasará el tratamiento.

Una vez completados los dos cursos de tratamiento a lo largo de dos años, su médico seguirá controlándolo durante otros dos años, en los que no necesitará tomar el medicamento.

#### **Cómo tomar el medicamento**

Tome los comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día. Tráguelos sin masticarlos. No es necesario tomarlos a la hora de las comidas. Puede tomarlos con las comidas o entre las mismas.

#### **Importante**

- Asegúrese de que sus manos estén secas antes de agarrar el o los comprimidos.
- Extraiga el o los comprimidos del blíster y tráguelos inmediatamente.
- No deje el/ los comprimido(s) expuesto(s) sobre una superficie, por ejemplo, sobre una mesa, ni manipule el comprimido más tiempo del necesario.
- Si se deja el comprimido sobre una superficie o si se rompe y los fragmentos caen del blíster, la zona debe limpiarse bien.
- Lávese muy bien las manos después de manipular los comprimidos.
- Si pierde un comprimido, consulte a su médico.

#### **Duración de una semana de tratamiento**

Dependiendo del número total de comprimidos que se le haya recetado, tendrá que tomarlos a lo largo de cuatro o cinco días, en cada semana de tratamiento.

#### **Si toma más EMECLAD® del que debe**

Si ha tomado más comprimidos de los que debe, póngase en contacto inmediatamente con su médico. Su médico decidirá si es necesario o no que interrumpa el tratamiento.

Existe experiencia limitada con sobredosis de **EMECLAD®**. Se sabe que, a mayor dosis de medicamento ingerida, mayor es el riesgo de que disminuya el número de linfocitos (linfopenia) presentes en su organismo.

**Si olvidó tomar EMECLAD®**

Si se le olvida tomar una dosis y se acuerda el mismo día en que debía haberla tomado	Si se le olvida tomar una dosis y no se acuerda hasta el día siguiente
Tome la dosis olvidada ese día.	No tome la dosis olvidada junto con la siguiente dosis programada. Tome la dosis olvidada al día siguiente y amplíe el número de días de esa semana de tratamiento.

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

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de EMECLAD®?**

Al igual que todos los medicamentos, Cladribina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

**Linfopenia y herpes zóster**

El efecto adverso más importante es una disminución del número de linfocitos (linfopenia), que es muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) y puede ser grave. La linfopenia puede aumentar el riesgo de contraer una infección. Una infección frecuentemente observada con **EMECLAD®** es el herpes zóster.

Informe a su médico inmediatamente si presenta síntomas de herpes zóster una erupción cutánea dolorosa con ampollas distribuida en forma de banda, habitualmente en el tórax, el abdomen o la cara. Otros síntomas pueden ser dolor de cabeza, escozor, hormigueos, adormecimiento en la piel de la zona afectada, o sensación de malestar general o fiebre en las etapas iniciales de la infección.

El herpes zóster necesitará tratamiento y tal vez deba interrumpirse el tratamiento con **EMECLAD®** hasta que la infección desaparezca.

**Otros efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Herpes oral
- Erupción cutánea
- Caída del cabello
- Disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos

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

- Tuberculosis

**5. Sobredosificación con EMECLAD®**

Existe experiencia limitada con la sobredosis de Cladribina por vía oral. Se sabe que la linfopenia es dependiente de la dosis.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Cladribina. El tratamiento consiste en la observación estricta y el inicio de las medidas de apoyo adecuadas. Puede ser necesario considerar la suspensión de Cladribina. Debido a su rápida y amplia distribución intracelular y tisular, es improbable que Cladribina se elimine en un grado significativo mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247

-Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777/ 4658-3001 al 20

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2600/ 2650/ 2655

#### **6. Conservación de EMECLAD®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

#### **7. Información adicional de EMECLAD®**

##### **Composición de EMECLAD®**

El principio activo es Cladribina. Cada comprimido contiene 10 mg de Cladribina.

Los demás componentes son: Hidroxipropil- β-ciclodextrina 143,76 mg, sorbitol 64,04 mg y estearato de magnesio 2,20 mg.

##### **Presentación de EMECLAD®**

Envases conteniendo 1, 4, o 6 comprimidos.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el  
Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273,  
email: [fvg.argentina@tuteurgroup.com](mailto:fvg.argentina@tuteurgroup.com) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y  
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

#### **Certificado N°:**

**Tuteur S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Fecha de ultima revisión:**

## Proyecto de Prospecto

**EMECLAD®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
Comprimidos

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina  
Vía de administración oral

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **EMECLAD®** contiene: Cladribina 10 mg. Excipientes: Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina 143,76 mg, sorbitol 64,04 mg y estearato de magnesio 2,20 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la purina.  
Clasificación ATC: L01BB04.

### INDICACIONES

**EMECLAD®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción

Cladribina es un análogo nucleósido de la desoxiadenosina. Una sustitución con cloro en el anillo purínico protege a Cladribina de la degradación por la adenosina desaminasa, aumentando el tiempo de residencia intracelular del profármaco Cladribina. La subsiguiente fosforilación de Cladribina a su forma trifosfato activa, la 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP), se logra de una forma particularmente eficiente en los linfocitos debido a sus niveles constitucionalmente altos de desoxicitidina cinasa (DCK) y relativamente bajos de 5'-nucleotidasa (5'-NTasa). Un cociente DCK/5'-NTasa elevado favorece la acumulación del Cd-ATP, lo que hace a los linfocitos particularmente propensos a la muerte celular. Como consecuencia de un cociente DCK/5'-NTasa más bajo, otras células derivadas de la médula ósea se ven menos afectadas que los linfocitos. DCK es la enzima limitante de la velocidad de conversión del profármaco Cladribina a su forma trifosfato activa, lo que lleva a una depleción selectiva de las células T y B en proceso de división o no.

El principal mecanismo de acción inductor de la apoptosis del Cd-ATP ejerce efectos directos e indirectos sobre la síntesis de DNA y la función mitocondrial. En las células en proceso de división, el Cd-ATP interfiere con la síntesis de DNA a través de la inhibición de la ribonucleótido reductasa y compite con la desoxiadenosina trifosfato por la incorporación al DNA mediante las DNA polimerasas. En las células en reposo, Cladribina causa rupturas monocatenarias del DNA, un rápido consumo del nicotinamida adenina dinucleótido, agotamiento del ATP y muerte celular. Existen datos indicativos de que Cladribina también puede causar apoptosis directa dependiente e independiente de la caspasa a través de la liberación del citocromo C y del factor inductor de la apoptosis en el citosol de las células que no se encuentran en proceso de división.

La patogenia de la Esclerosis Múltiple implica una compleja cadena de eventos en los que distintos tipos de células inmunitarias, incluidas las células T y B autorreactivas, desempeñan un papel clave. El mecanismo mediante el que Cladribina ejerce sus efectos terapéuticos en Esclerosis Múltiple no está completamente esclarecido, pero se cree que su efecto predominante sobre los linfocitos B y T interrumpe la cascada de eventos inmunitarios centrales en la Esclerosis Múltiple.

Las variaciones en los niveles de expresión de DCK y 5'-NTasa entre los subtipos de células inmunitarias pueden explicar las diferencias en la sensibilidad de dichas células a Cladribina. Debido a estos niveles de expresión, las células del sistema inmunitario innato se ven menos afectadas que las del sistema inmunitario adaptativo.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **EMECLAD<sup>®</sup>** debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en Esclerosis Múltiple.

#### Posología

La dosis acumulada recomendada de **EMECLAD<sup>®</sup>** es de 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal. Ver detalles más abajo en las **Tablas 2 y 3**.

Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario un tratamiento ulterior con **EMECLAD<sup>®</sup>** en los años 3 y 4. No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.

#### Criterios para iniciar y continuar el tratamiento

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de comenzar **EMECLAD<sup>®</sup>** en el año 1,
- de al menos 800 células/mm<sup>3</sup> antes de comenzar **EMECLAD<sup>®</sup>** en el año 2.

Si fuese necesario, el curso de tratamiento del año 2 puede retrasarse hasta un máximo de seis meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de seis meses, el paciente no debe volver a tomar **EMECLAD<sup>®</sup>**.

#### Distribución de la dosis

En la **Tabla 2** se proporciona la distribución de la dosis total durante los dos años de tratamiento. En el caso de algunos intervalos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha estudiado el uso de Cladribina por vía oral en los pacientes con un peso inferior a 40 kg.

**Tabla 2 - Dosis de EMECLAD<sup>®</sup> por semana de tratamiento  
y por peso del paciente en cada año de tratamiento**

Intervalo de peso Kg	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
40 a <50	40 mg (4 comprimidos)	40 mg (4 comprimidos)
50 a <60	50 mg (5 comprimidos)	50 mg (5 comprimidos)
60 a <70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a <80	70 mg (7 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
80 a <90	80 mg (8 comprimidos)	70 mg (7 comprimidos)
90 a <100	90 mg (9 comprimidos)	80 mg (8 comprimidos)
100 a <110	100 mg (10 comprimidos)	90 mg (9 comprimidos)
110 o más	100 mg (10 comprimidos)	100 mg (10 comprimidos)

En la **Tabla 3** se muestra cómo se distribuye el número total de comprimidos por semana de tratamiento en el transcurso de los días. Se recomienda que las dosis diarias de Cladribina de cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas, a aproximadamente la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos deben tomarse juntos como una dosis única.

**Tabla 3 - Comprimidos de EMECLAD<sup>®</sup> 10 mg por día de la semana**

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse en cuanto se recuerde, en el mismo día, de acuerdo con la pauta de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada al día siguiente. En caso de una dosis olvidada, el paciente debe tomarla al día siguiente, y ampliar el número de días de esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días de la semana de tratamiento se amplía en dos días.

#### **Uso simultáneo de otros medicamentos por vía oral**

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de **EMECLAD®** por lo menos tres horas durante el número limitado de días de administración de Cladribina.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{Cr}$  de 60 a 89 ml/min), no se considera necesario ajustar la dosis. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por lo tanto, **EMECLAD®** está contraindicado en estos pacientes.

##### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de Cladribina se considera insignificante, en ausencia de datos, no se recomienda el uso de **EMECLAD®** en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh >6).

##### **Pacientes de edad avanzada**

En los estudios clínicos con Cladribina por vía oral en Esclerosis Múltiple no se incluyeron pacientes de más de 65 años; por lo tanto, se desconoce si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando se use **EMECLAD®** en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de que haya una mayor frecuencia de función hepática o renal reducida, enfermedades concomitantes y otros tratamientos medicamentosos.

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de **EMECLAD®** en los pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### **Forma de administración**

**EMECLAD®** se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con agua y tragarse sin masticar. Los comprimidos se pueden tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Como los comprimidos no son recubiertos, deben tragarse inmediatamente una vez extraídos del blíster y no se deben dejar expuestos sobre superficies ni manipularse durante ningún período superior al requerido para la administración de la dosis. Si se deja un comprimido sobre una superficie o si se libera un comprimido roto o fragmentado del blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al manipular los comprimidos y deben lavarse después.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).
- Inicio del tratamiento con Cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluidos los que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o mielosupresor.
- Neoplasia maligna activa.
- Insuficiencia renal moderada o grave ( $Cl_{Cr} < 60$  ml/min).
- Embarazo y lactancia.

## ADVERTENCIAS

### Control hematológico

El mecanismo de acción de Cladribina está ligado estrechamente a una disminución del recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. En los ensayos clínicos se han observado también disminuciones del recuento de neutrófilos, del recuento de hematíes, del hematocrito, de la hemoglobina y del recuento de plaquetas, en comparación con los valores basales, aunque estos parámetros suelen mantenerse dentro de los límites de la normalidad.

Pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si Cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente a otras sustancias que afectan al perfil hematológico.

Se deben determinar los recuentos de linfocitos

- antes del inicio de Cladribina en el año 1,
- antes del inicio de Cladribina en el año 2,
- dos y seis meses después del inicio del tratamiento en cada año de tratamiento. Si el recuento de linfocitos es inferior a  $500$  células/mm<sup>3</sup>, se debe vigilar activamente hasta que los valores aumenten de nuevo.

Para las decisiones terapéuticas basadas en los recuentos de linfocitos del paciente.

### Infecciones

Cladribina puede reducir las defensas inmunitarias del organismo y podría aumentar la probabilidad de desarrollar infecciones. Se debe descartar infección por el VIH, y tuberculosis y hepatitis activas antes del inicio del tratamiento con Cladribina.

Las infecciones latentes pueden activarse, incluidas la tuberculosis o la hepatitis. Por lo tanto, se deben hacer pruebas de detección de infecciones latentes, en particular de tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio del tratamiento en el año 1 y el año 2. El inicio del tratamiento con Cladribina debe retrasarse hasta que la infección haya sido adecuadamente tratada.

También se debe considerar un retraso en el inicio del tratamiento con Cladribina en los pacientes con infección aguda hasta que ésta se haya controlado completamente.

Se recomienda prestar una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus de la varicela zóster. Se recomienda vacunar a los pacientes con anticuerpos negativos antes del inicio del tratamiento con Cladribina. El inicio del tratamiento con Cladribina debe posponerse durante cuatro a seis semanas para permitir que la vacunación sea efectiva.

La incidencia de herpes zóster fue mayor en los pacientes en tratamiento con Cladribina. Si los recuentos de linfocitos descienden por debajo de  $200$  células/mm<sup>3</sup>, se debe considerar la administración de profilaxis contra el herpes de acuerdo con las prácticas locales habituales durante el tiempo que dure la linfopenia de grado 4.

Se deben vigilar los signos y síntomas que sugieran infecciones, en particular herpes zóster, en los pacientes que presenten recuentos de linfocitos por debajo de  $500$  células/mm<sup>3</sup>. En caso de infección se debe iniciar el tratamiento antiinfeccioso según esté clínicamente indicado. Puede considerarse la interrupción o el retraso del tratamiento con Cladribina hasta la resolución de la infección.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con Cladribina parenteral por tricoleucemia con una pauta de tratamiento diferente.

En la base de datos de ensayos clínicos sobre Cladribina en Esclerosis Múltiple (1976 pacientes, 8650 años-paciente), no se notificó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. No obstante, se debe realizar una RM basal antes de iniciar Cladribina (habitualmente en un plazo de tres meses).

#### **Neoplasias malignas**

En los estudios clínicos, se observaron casos de neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cladribina que en los que recibieron placebo.

Cladribina está contraindicado en los pacientes con Esclerosis Múltiple que presentan neoplasias malignas activas. Se debe realizar una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con Cladribina en los pacientes con neoplasias malignas anteriores. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Cladribina que realicen una consulta con su médico oncólogo.

#### **Anticoncepción**

Antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil y a los varones con parejas con capacidad de gestación respecto a la posibilidad de riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

Los pacientes varones deben tomar precauciones para evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con Cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

#### **Transfusiones de sangre**

En los pacientes que necesiten una transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes hemáticos celulares antes de la administración, con el fin de evitar la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar con un hematólogo.

#### **Cambio de otro tratamiento a Cladribina o desde Cladribina a otro tratamiento**

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el mecanismo de acción y la duración del efecto del otro medicamento antes del inicio de Cladribina. También se debe considerar un posible efecto aditivo sobre el sistema inmunitario cuando estos medicamentos se utilicen después del tratamiento con Cladribina.

Cuando el paciente haya sido tratado con otro medicamento para la Esclerosis Múltiple, se debe realizar una RM basal.

#### **Insuficiencia hepática**

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de Cladribina se considera insignificante, en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Cladribina en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh >6).

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cladribina contiene hidroxipropil-beta-ciclodextrina, que puede formar complejos con otros medicamentos, lo que puede causar un aumento de la biodisponibilidad de dichos medicamentos (especialmente los de baja solubilidad). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento por vía oral se separe de la de Cladribina por lo menos 3 horas durante el número limitado de días de administración de Cladribina.

#### **Medicamentos inmunosupresores**

El inicio del tratamiento con Cladribina está contraindicado en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los que reciben actualmente tratamiento inmunosupresor o mielosupresor con fármacos como metotrexate, ciclofosfamida, ciclosporina o azatioprina, o el uso crónico de corticoesteroides, a causa de un riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario.

Durante el tratamiento con Cladribina se puede administrar un tratamiento agudo y a corto plazo con corticoesteroides sistémicos.

#### **Otros medicamentos modificadores de la enfermedad**

El uso de Cladribina con interferón beta provoca un aumento del riesgo de linfopenia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Cladribina en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad para la Esclerosis Múltiple. No se recomienda el tratamiento concomitante.

#### **Medicamentos hematotóxicos**

Debido a la disminución del recuento de linfocitos inducida por Cladribina, pueden esperarse reacciones adversas hematológicas aditivas si Cladribina se administra con anterioridad o simultáneamente con otras sustancias que afectan al perfil hematológico (por ejemplo, carbamacepina). En estos casos, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos.

#### **Vacunas vivas o vivas atenuadas**

No se debe iniciar el tratamiento con Cladribina en las cuatro a seis semanas posteriores a la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas, debido al riesgo de infección por la vacuna activa. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante y después del tratamiento con Cladribina, mientras los recuentos de leucocitos del paciente no se encuentren dentro de los límites de la normalidad.

#### **Inhibidores potentes de los transportadores de ENT1, CNT3 y BCRP**

A nivel de la absorción de Cladribina, la única vía de interacción posible de importancia clínica sería la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP o ABCG2). La inhibición de la BCRP en el tracto digestivo puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de Cladribina. Entre los inhibidores conocidos de la BCRP, que pueden alterar las propiedades farmacocinéticas de sustratos de la BCRP en un 20% *in vivo*, se encuentra el trombolítico.

Los estudios *in vitro* indican que Cladribina es un sustrato de las proteínas de transporte del nucleósido equilibrativo (ENT1) y el nucleósido concentrativo (CNT3). Por consiguiente, los inhibidores potentes de los transportadores de ENT1 y CNT3, como dilazep, nifedipino, nimodipino, cilostazol, sulindaco o reserpina, pueden, en teoría, alterar la biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de Cladribina. No obstante, los efectos netos en términos de posibles alteraciones de la exposición a Cladribina son difíciles de predecir.

Aunque se desconoce la importancia clínica de estas interacciones, se recomienda evitar la administración simultánea de inhibidores potentes de ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4-5 días con Cladribina. Si esto no fuera posible, debe plantearse la selección de otros medicamentos alternativos para su administración simultánea que carezcan de propiedades de inhibición de los transportadores de ENT1, CNT3 o BCRP, o en los que estas propiedades sean mínimas. Si esto no es posible, se recomienda la disminución de la dosis hasta la mínima dosis obligatoria de los medicamentos que contengan estos compuestos, la separación del momento de administración y la vigilancia estricta del paciente.

#### **Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp**

No se han estudiado formalmente los efectos de los inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glucoproteína P (P-gp) sobre la biodisponibilidad y la eliminación de Cladribina. Se debe considerar una posible disminución de la exposición a Cladribina en caso de administración simultánea de inductores potentes de los transportadores BCRP (por ejemplo, corticoesteroides) o P-gp (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan).

#### **Anticonceptivos hormonales**

En la actualidad, se desconoce si Cladribina puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con Cladribina y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Antes del inicio del tratamiento tanto en el año 1 como en el año 2, se debe asesorar a las mujeres en edad fértil y a los varones con parejas con capacidad de gestación respecto a los posibles riesgos graves para el feto y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

En las mujeres en edad fértil, se debe descartar un embarazo antes del inicio de Cladribina en el año 1 y en el año 2, y evitar el embarazo mediante el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis. Las usuarias de anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben añadir un método de barrera durante el tratamiento con Cladribina y al menos hasta 4 semanas después de la última dosis de cada año de tratamiento. Las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con Cladribina deben suspender el tratamiento.

Dado que Cladribina interfiere con la síntesis del DNA, se esperaría encontrar efectos adversos sobre la gametogénesis humana. Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con Cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

#### **Embarazo**

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos con otras sustancias inhibidoras de la síntesis de DNA, Cladribina podría causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Cladribina está contraindicado en mujeres embarazadas.

#### **Lactancia**

Se desconoce si Cladribina se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los niños alimentados con lactancia materna, durante el tratamiento con Cladribina y hasta una semana después de la última dosis la lactancia está contraindicada.

#### **Fertilidad**

En los ratones, no hubo efectos sobre la fertilidad ni sobre las funciones reproductivas de las crías. Sin embargo, se observaron efectos testiculares en ratones y monos.

Dado que Cladribina interfiere con la síntesis del DNA, son de prever efectos adversos sobre la gametogénesis humana. Por lo tanto, los pacientes varones deben tomar precauciones a fin de evitar el embarazo de su pareja durante el tratamiento con Cladribina y por lo menos hasta seis meses después de la última dosis.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La evaluación farmacológica y toxicológica de la seguridad no clínica de Cladribina en modelos animales no reveló hallazgos significativos distintos de los esperados por el mecanismo farmacológico. Los principales órganos diana identificados en los estudios de toxicología con dosis repetidas por vías parenterales (intravenosa o subcutánea) de hasta 1 año de duración en ratones y monos fueron los sistemas linfático y hematopoyético. Otros órganos diana tras una administración más prolongada (14 ciclos) de Cladribina a monos por vía subcutánea fueron los riñones (cariomegalia del epitelio tubular renal), las glándulas suprarrenales (atrofia cortical y disminución de la vacuolización), el tracto gastrointestinal (atrofia de la mucosa) y los testículos. También se observaron efectos sobre los riñones en ratones.

#### **Mutagenicidad**

Cladribina se incorpora a las cadenas del DNA e inhibe la síntesis y reparación de este. La Cladribina no indujo mutaciones genéticas en las bacterias ni en las células de mamífero, pero fue clastogénica, causando daños cromosómicos, en las células de mamífero *in vitro* en una concentración que era 17 veces superior a la  $C_{max}$  clínica prevista. Se detectó clastogenicidad *in vivo* en ratones con una dosis de 10 mg/kg, la dosis más baja estudiada.

#### **Carcinogenicidad**

El potencial carcinogénico de Cladribina fue evaluado en un ensayo a largo plazo de 22 meses de duración con administración subcutánea en ratones y en un ensayo a corto plazo de 26 semanas de duración por vía oral en ratones transgénicos.

- En el ensayo de carcinogenicidad a largo plazo en ratones, la dosis más alta utilizada fue 10 mg/kg que se constató genotóxica en el ensayo de micronúcleos de ratón (equivalente aproximadamente a 16 veces la exposición humana prevista en términos de AUC en los pacientes tratados con la dosis diaria máxima de 20 mg de Cladribina). No se observó una incidencia aumentada de trastornos linfoproliferativos ni de otros tipos de tumores (aparte de los de las glándulas de Harder, predominantemente adenomas) en los ratones. Los tumores de las glándulas de Harder no se consideran clínicamente relevantes, ya que los seres humanos carecen de estructuras anatómicas comparables.

- En el ensayo de carcinogenicidad a corto plazo en ratones Tg rasH2, no se observó un aumento relacionado con Cladribina en la incidencia de trastornos linfoproliferativos ni de otros tipos de tumores en ninguna de las dosis investigadas de hasta 30 mg/kg al día (equivalente aproximadamente a 25 veces la exposición humana prevista en términos de AUC en los pacientes tratados con la dosis diaria máxima de 20 mg de Cladribina).

Cladribina también se evaluó en un ensayo de 1 año de duración en monos por vía subcutánea. En este ensayo, no se observó una incidencia aumentada de trastornos linfoproliferativos ni de tumores.

Aunque Cladribina puede tener potencial genotóxico, los datos a largo plazo en ratones y monos no proporcionaron indicios de un incremento relevante del riesgo de carcinogenicidad en los seres humanos.

#### **Toxicidad para la reproducción**

Si bien no se halló ningún efecto sobre la fertilidad de los ratones hembra, la función reproductiva ni las funciones generales de las crías, se demostró que Cladribina fue letal para el embrión cuando se administró a ratones hembra preñadas, y el compuesto fue teratógeno en ratones (también tras el tratamiento solamente de los machos) y conejos. Los efectos letales para el embrión y teratógenos observados son congruentes con los mecanismos farmacológicos de la Cladribina. En un estudio de fertilidad en ratones macho, se observaron fetos malformados con agenesia de porciones de uno o ambos apéndices distales del húmero y/o el fémur. La incidencia de fetos de ratón afectados en este estudio estuvo en el mismo intervalo de incidencia espontánea de amelia y focomelia en esta cepa de ratones. No obstante, teniendo en cuenta la genotoxicidad de Cladribina, no se pueden descartar efectos relacionados con una posible alteración genética de las células espermáticas en fase de diferenciación mediados por los machos.

Cladribina no afectó la fertilidad de los ratones macho; sin embargo, los efectos testiculares observados fueron la disminución del peso de los testículos y el aumento de la cantidad de espermatozoides no móviles. En el mono también se observaron degeneración testicular y una disminución reversible de los espermatozoides con una motilidad progresiva rápida. Histológicamente, solo se observó degeneración testicular en un mono macho en un ensayo de toxicidad subcutánea de un año de duración.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas de mayor relevancia clínica notificadas en los pacientes con Esclerosis Múltiple que recibieron Cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en los ensayos clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/mm<sup>3</sup> o <200 células/mm<sup>3</sup>) que durante el tiempo en el que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4.

### **Lista de reacciones adversas**

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente lista derivan del conjunto de datos de los ensayos clínicos sobre Esclerosis Múltiple en los que se utilizó Cladribina por vía oral en monoterapia en una dosis acumulada de 3,5 mg/kg. La base de datos de seguridad de estos ensayos comprende 923 pacientes.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada en adelante: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ) y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### ***Infecciones e infestaciones***

Frecuentes: Herpes oral, herpes zóster en dermatomas.

Muy raras: Tuberculosis.

#### ***Trastornos de la sangre y del sistema linfático***

Muy frecuentes: Linfopenia.

Frecuentes: Disminución del recuento de neutrófilos.

#### ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

### **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

#### ***Linfopenia***

En los ensayos clínicos, del 20 al 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de Cladribina de 3,5 mg/kg a lo largo de dos años en monoterapia presentaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4. La linfopenia de grado 4 se observó en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 o 4 se observó dos meses después de la primera dosis de Cladribina de cada año (4,0% de los pacientes con linfopenia de grado 3 en el año 1 y 11,3% en el año 2, 0% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y 0,4% en el año 2). Se prevé que en la mayoría de los pacientes se produzca la recuperación a recuentos de linfocitos normales o a linfopenia de grado 1 en un plazo de nueve meses.

Para reducir el riesgo de linfopenia grave, se deben realizar recuentos de linfocitos antes, durante y después del tratamiento con Cladribina, y seguir criterios estrictos para el inicio y la continuación del mismo .

#### ***Neoplasias malignas***

En los ensayos clínicos y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3,5 mg/kg de Cladribina oral, se observaron eventos correspondientes a neoplasias malignas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cladribina [10 eventos en 3414 años-pacientes (0,29 eventos por 100 años-pacientes)] que en los que recibieron placebo [3 eventos en 2022 años-pacientes (0,15 eventos por 100 años-pacientes)].

#### ***Hipersensibilidad***

En los ensayos clínicos con pacientes tratados con una dosis acumulada de 3,5 mg/kg de Cladribina oral, se observaron episodios de hipersensibilidad con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Cladribina (11,8%) que en los pacientes que recibieron placebo (8,4%). Se observaron episodios graves de hipersensibilidad en el 0,3% de los pacientes tratados con Cladribina y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. Los episodios de hipersensibilidad dieron lugar a la interrupción del tratamiento en el 0,4% de los pacientes tratados con Cladribina y en el 0,3% de los pacientes que recibieron placebo.

#### ***Lesión hepática***

Durante la experiencia poscomercialización se notificaron eventos poco frecuentes de lesiones hepáticas en relación temporal con Cladribina, incluyendo casos graves y casos que provocaron la suspensión del tratamiento. Las elevaciones transitorias de las transaminasas séricas fueron normalmente superiores a 5 veces el LSN. Se observaron casos aislados de elevaciones transitorias de las transaminasas séricas de hasta 40 veces el LSN y/o hepatitis sintomática con elevación transitoria de la bilirrubina e ictericia.

El tiempo hasta la aparición fue variable, presentándose la mayor parte de los casos dentro de las 8 semanas siguientes al primer ciclo de tratamiento.

### **FARMACODINÁMICA**

Se ha demostrado que Cladribina ejerce un efecto de larga duración mediante la acción dirigida preferencialmente sobre los linfocitos y los procesos autoinmunitarios que intervienen en la fisiopatología de la Esclerosis Múltiple.

En los ensayos, la mayor proporción de pacientes con linfopenia de grado 3 o 4 ( $<500$  a  $200$  células/ $\text{mm}^3$  o  $<200$  células/ $\text{mm}^3$ ) se observó dos meses después de la primera dosis de Cladribina de cada año, lo que indica un lapso entre las concentraciones plasmáticas de Cladribina y su máximo efecto hematológico.

En los ensayos clínicos, los datos con la dosis acumulada propuesta de  $3,5$  mg/kg de peso corporal demuestran una mejoría gradual en la mediana de los recuentos de linfocitos hasta el rango de la normalidad en la semana 84 después de la primera dosis de Cladribina (aproximadamente 30 semanas después de la última dosis de Cladribina). Los recuentos de linfocitos de más del 75% de los pacientes retornaron al rango de la normalidad en la semana 144 después de la primera dosis de Cladribina (aproximadamente 90 semanas después de la última dosis de Cladribina).

El tratamiento con Cladribina por vía oral genera una rápida disminución de las células T CD4+ y T CD8+ circulantes. Las células T CD8+ presentan una disminución menos pronunciada y una recuperación más rápida que las células T CD4+, lo que da lugar a una reducción temporal del cociente CD4 a CD8. Cladribina reduce las células B CD19+ y las células *natural killers* CD16+/CD56+, que también se recuperan más rápido que las células T CD4+.

## FARMACOCINÉTICA

Cladribina es un profármaco que tiene que fosforilarse a nivel intracelular para hacerse biológicamente activo. Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de Cladribina después de su administración por vía oral e intravenosa en pacientes con Esclerosis Múltiple y en pacientes con neoplasias malignas, y en sistemas *in vitro*.

### Absorción

Después de la administración por vía oral de Cladribina, esta se absorbe rápidamente. La administración de 10 mg de Cladribina produjo una  $C_{\text{max}}$  media de Cladribina dentro del intervalo de 22 a 29 ng/ml y un AUC medio correspondiente dentro del intervalo de 80 a 101 ng-h/ml (medias aritméticas de varios ensayos).

Cuando se administró por vía oral Cladribina en ayunas, la mediana de la  $T_{\text{max}}$  fue de 0,5 horas (rango de 0,5 a 1,5 horas). Cuando Cladribina se administró con una comida rica en grasas, su absorción se retrasó (mediana de la  $T_{\text{max}}$ , 1,5 h, rango de 1 a 3 h) y la  $C_{\text{max}}$  disminuyó un 29% (basado en la media geométrica), mientras que el AUC no se modificó. La biodisponibilidad de 10 mg de Cladribina por vía oral fue de aproximadamente un 40%.

### Distribución

El volumen de distribución es grande, lo que indica una amplia distribución tisular y captación intracelular. Los estudios mostraron un volumen medio de distribución de Cladribina en el rango de 480 a 490 l. La unión de Cladribina a las proteínas plasmáticas es del 20% y es independiente de la concentración plasmática.

La distribución de Cladribina a través de las membranas biológicas se ve facilitada por diversas proteínas transportadoras, incluidas ENT1, CNT3 y BCRP.

Los estudios *in vitro* indican que el flujo de Cladribina solo está relacionado con la gp-P de forma mínima. No se prevén interacciones clínicamente relevantes con inhibidores de la gp-P. No se han estudiado formalmente las posibles consecuencias de la inducción de la gp-P sobre la biodisponibilidad de Cladribina.

Los estudios *in vitro* mostraron una captación insignificante de Cladribina en los hepatocitos humanos mediada por transportadores.

Cladribina puede penetrar la barrera hematoencefálica. Un pequeño estudio en pacientes con cáncer ha demostrado un cociente de concentraciones en el líquido cefalorraquídeo/plasma de aproximadamente 0,25.

Cladribina y/o sus metabolitos fosforilados se acumulan y retienen de forma sustancial en los linfocitos humanos. *In vitro*, se constataron cocientes de acumulación intracelular frente a extracelular de aproximadamente 30 a 40 una hora después de la exposición a Cladribina.

### Metabolismo

Se estudió el metabolismo de Cladribina en pacientes con Esclerosis Múltiple después de la administración de un único comprimido de 10 mg y también después de una dosis única de 3 mg por vía intravenosa. Después de la administración tanto oral como intravenosa, el principal componente presente en el plasma y la orina fue el compuesto original Cladribina. El metabolito 2-cloroadenina fue un metabolito menor tanto en el plasma como

en la orina, representando solo una tasa  $\leq 3\%$  de la exposición plasmática al fármaco original tras la administración oral. Solo pudieron encontrarse trazas de otros metabolitos en el plasma y la orina.

En sistemas hepáticos *in vitro* se observó un metabolismo insignificante de Cladribina (al menos el 90% fue Cladribina inalterada).

Cladribina no es un sustrato relevante de las enzimas del citocromo P450 y no muestra un potencial significativo de actuar como inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. No se prevé que la inhibición de estas enzimas o polimorfismos genéticos (por ejemplo, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) dé lugar a efectos clínicamente significativos sobre las propiedades farmacocinéticas de Cladribina ni sobre la exposición al fármaco. Cladribina no tiene un efecto inductor clínicamente significativo sobre las enzimas CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Después de entrar en las células diana, Cladribina es fosforilada a monofosfato de Cladribina (Cd-AMP) por la DCK (y también por la desoxiguanosina cinasa en las mitocondrias). Posteriormente, el Cd-AMP es fosforilado a difosfato de Cladribina (Cd-ADP) y trifosfato de Cladribina (Cd-ATP). La desfosforilación y la desactivación del Cd-AMP son catalizadas por la 5'-NTasa citoplasmática. En un estudio de las propiedades farmacocinéticas intracelulares del CdAMP y el CdATP en pacientes con leucemia mieloide crónica, los niveles de Cd-ATP fueron aproximadamente la mitad de los de Cd-AMP.

La semivida intracelular del Cd-AMP fue de 15 horas. La semivida intracelular del Cd-ATP fue de 10 horas.

#### **Eliminación**

De acuerdo con los datos farmacocinéticos poblacionales agregados de diversos estudios, las medianas de los valores de eliminación fueron de 22,2 l/h para el clearance renal y de 23,4 l/h para el clearance no renal. El clearance renal superó a la tasa de filtración glomerular, lo que indica una secreción tubular renal activa de Cladribina.

La porción no renal de la eliminación de la Cladribina (aproximadamente el 50%) consiste en un metabolismo hepático insignificante y en una amplia distribución intracelular y captación del principio activo de Cladribina (Cd-ATP) dentro del compartimento intracelular diana (es decir, los linfocitos) y la consiguiente eliminación del Cd-ATP intracelular según el ciclo vital y las vías de eliminación de estas células.

La semivida terminal estimada para un paciente típico del análisis farmacocinético poblacional es de aproximadamente un día. Sin embargo, esto no genera una acumulación del fármaco tras la administración en dosis única diaria, ya que esta semivida solo representa una pequeña porción del AUC.

#### **Dependencia de la dosis y del tiempo**

Después de la administración por vía oral de Cladribina en un intervalo de dosis de 3 a 20 mg, la  $C_{max}$  y el AUC aumentaron de manera proporcional a la dosis, lo que sugiere que la absorción no se ve afectada por procesos limitados por la tasa de absorción o eliminación o limitados por la capacidad de las vías metabólicas, hasta una dosis de 20 mg por vía oral.

No se ha observado una acumulación significativa de las concentraciones plasmáticas de Cladribina después de la administración repetida. No hay datos indicativos de que las propiedades farmacocinéticas de Cladribina puedan cambiar de manera dependiente del tiempo tras la administración repetida.

#### **Poblaciones especiales**

No se ha realizado ningún estudio para evaluar las propiedades farmacocinéticas de Cladribina en pacientes con Esclerosis Múltiple de edades avanzadas o pediátricas, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Un análisis farmacocinético poblacional no mostró ningún efecto relacionado con la edad (rango de 18 a 65 años) ni el sexo sobre las propiedades farmacocinéticas de Cladribina.

#### **Insuficiencia renal**

Se ha observado que el *clearance* de Cladribina depende del *clearance* de creatinina ( $Cl_{Cr}$ ). A partir de un análisis farmacocinético de la población, en el que se incluyeron pacientes con función renal normal y con insuficiencia renal leve, se prevé que el clearance total en los pacientes con insuficiencia renal leve ( $Cl_{Cr}$ : 60 ml/min) disminuya moderadamente, con un aumento resultante de la exposición del 25%.

#### **Insuficiencia hepática**

El papel de la función hepática para la eliminación de Cladribina se considera insignificante.

#### **Interacciones farmacocinéticas**

En un estudio de interacción medicamentosa en pacientes con Esclerosis Múltiple se demostró que la biodisponibilidad de Cladribina con dosis de 10 mg por vía oral no se alteró cuando se administró simultáneamente con pantoprazol.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Existe experiencia limitada con la sobredosis de Cladribina por vía oral. Se sabe que la linfopenia es dependiente de la dosis.

En especial, se recomienda una vigilancia estrecha de los parámetros hematológicos en los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de Cladribina.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de Cladribina. El tratamiento consiste en la observación y el inicio de las medidas de apoyo adecuadas según se requiera. Puede ser necesario considerar la suspensión de Cladribina. Debido a su rápida y amplia distribución intracelular y tisular, es improbable que Cladribina se elimine en un grado significativo mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez      Tel. (011) 4962-2247/ 6666
- Hospital A. Posadas                      Tel. (011) 4658-7777/ 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández            Tel. (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C y en su envase original.

#### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 1, 4, y 6 comprimidos.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

#### **ESTE MEDICAMENTO DEBER SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires



**EMECLAD®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
**Comprimidos**

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER**

**EMECLAD®**  
**CLADRIBINA 10 mg**  
**Comprimidos**  
**TUTEUR**

Lote:

Vencimiento:



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
CUIL 27250217728



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 22 DE NOVIEMBRE DE 2022.-

**DISPOSICIÓN N° 9308**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 59793**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: EMECLAD

Nombre Genérico (IFA/s): CLADRIBINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

CLADRIBINA 10 mg
------------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

HIDROXIPROPIL-BETA-CICLODEXTRINA 143,76 mg NÚCLEO 1
---

SORBITOL 64,04 mg NÚCLEO 1
----------------------------

ESTEARATO DE MAGNESIO 2,2 mg NÚCLEO 1
---------------------------------------

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 1 COMPRIMIDO

BLISTER CONTENIENDO 4 COMPRIMIDOS

BLISTER CONTENIENDO 6 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 1 COMPRIMIDO

ENVASE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 4 COMPRIMIDOS

ENVASE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 6 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 1, 4, 6

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL  
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB04

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la purina.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: EMECLAD® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple recurrente muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.

### 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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	DISP. NRO.: 8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	DISP. NRO.: 8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,	DISP. NRO.: 8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------	---------------------	--	----------------------------------	------------------------

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000559-21-8



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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