



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-108165656-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-108165656-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ONKOSTATIL / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / DOXORUBICINA 10 mg y 50 mg; aprobada por Certificado N° 47.201.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada ONKOSTATIL / DOXORUBICINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / DOXORUBICINA 10 mg y 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-07303226-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-07303257-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.201, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-108165656-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.07 08:46:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.07 08:47:39 -03:00

Proyecto de Prospecto Información para el Profesional
Industria Argentina

ONKOSTATIL
DOXORUBICINA 10 mg – 50 mg
Inyectable liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV - INTRAVESICAL

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

ONKOSTATIL 10 mg

Doxorubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Lactosa, Manitol

ONKOSTATIL 50 mg

Doxorubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: Lactosa, Manitol

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antibiótico, antineoplásico.

Código ATC: L01DB01

INDICACIONES

Cáncer de pulmón microcítico (SCLC)

Cáncer de mama

Carcinoma avanzado de ovario

Intravesicalmente para el cáncer de vejiga urinaria

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante para el osteosarcoma

Sarcoma avanzado de tejidos blandos en adultos

Sarcoma de Ewing

Enfermedad de Hodgkin

FARM. GARREREA
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
N.º 12.812
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Linfoma no Hodgkin
Leucemia linfoblástica aguda
Leucemia mieloide aguda
Mieloma múltiple avanzado
Carcinoma endometrial avanzado o recurrente
Tumor de Wilms
Cáncer papilar/folicular avanzado de tiroides
Carcinoma anaplásico de tiroides
Neuroblastoma avanzado
Doxorubicina se utiliza frecuentemente en los regímenes de quimioterapia de combinación con otros fármacos citotóxicos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Doxorubicina es un antibiótico de antraciclina. Su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. Se postula que doxorubicina ejerce su efecto anti-neoplásico a través de mecanismos de acción citotóxicos, especialmente la intercalación en el ADN, la inhibición de la enzima topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Todos estos mecanismos tienen un efecto perjudicial sobre la síntesis del ADN: la intercalación de la molécula de doxorubicina se traduce en la inhibición total de las polimerasas del ARN y ADN a través de alteraciones en el reconocimiento de bases y la especificidad de las secuencias. La inhibición de la topoisomerasa II produce roturas simples y dobles de las cadenas de la hélice del ADN. La escisión del ADN también se origina tras la reacción química con las especies de oxígeno altamente reactivas, como el radical hidroxilo OH^\bullet . La consecuencia son la mutagénesis y las aberraciones cromosómicas.

La especificidad de la toxicidad de doxorubicina parece estar relacionada principalmente con la actividad proliferativa del tejido normal. Así pues, la médula ósea, el tracto digestivo y las gónadas son los principales tejidos normales dañados.

FARM. GABRIEL SÁEZ
DIRECTOR TÉCNICO FOLERADO
MAY 02.2019
MINISTERIO DE SALUD
REPUBLICA ARGENTINA

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Una causa importante del fracaso del tratamiento con doxorubicina y otras antraciclinas es el desarrollo de resistencia. En un intento de superar la resistencia celular a doxorubicina, se ha considerado el uso de antagonistas del calcio, como verapamilo, dado que la diana principal es la membrana celular. El verapamilo inhibe el canal lento de transporte de calcio y puede aumentar la captación celular de doxorubicina. La combinación de doxorubicina y verapamilo se asocia a graves efectos cardiotoxicos.

FARMACOCINÉTICA

Distribución

Después de una inyección intravenosa, doxorubicina se elimina rápidamente de la sangre y se distribuye ampliamente por los tejidos, incluidos pulmones, hígado, corazón, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y riñones. El volumen de distribución es de unos 25 litros. El grado de unión a proteínas es del 60-70%.

Doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque se pueden alcanzar concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo en presencia de metástasis cerebrales o diseminación cerebral leucémica. Doxorubicina se distribuye rápidamente en la ascitis, donde alcanza concentraciones más altas que en el plasma. Doxorubicina se secreta en la leche materna.

Eliminación

La eliminación de doxorubicina de la sangre es trifásica, con una semivida media de 12 minutos (distribución), 3,3 horas y alrededor de 30 horas. Doxorubicina se metaboliza rápidamente en el hígado. El metabolito principal es el doxorubicinol, farmacológicamente activo. Otros metabolitos son la aglicona desoxirubicina, el conjugado glucurónico y el sulfato. Entre aproximadamente el 40 y el 50% de la dosis se excreta en la bilis en el transcurso de 7 días, de los cuales aproximadamente la mitad se excreta como fármaco inalterado y el resto como metabolito. Sólo el 5-15% de la dosis administrada se elimina en la orina.

Poblaciones especiales

Dado que la eliminación de doxorubicina es principalmente hepática, el deterioro de la función hepática tiene como resultado una excreción más lenta y, en consecuencia, el aumento de la retención y la acumulación en plasma y tejidos. Por lo general, se recomienda la reducción de la dosis.

Aunque la excreción renal es una vía menor de eliminación de doxorubicina, la insuficiencia renal grave podría afectar a la eliminación total y requerir la reducción de la dosis.

En un estudio en pacientes obesos (>130% del peso corporal ideal), el aclaramiento de doxorubicina fue reducido y la semivida aumentó en comparación con un grupo de control con peso normal. Podría ser necesario realizar ajustes de dosis en los obesos.

En pacientes con cáncer, doxorubicina es reducida a doxorubicinol, que es un agente citotóxico activo. Esta reacción está catalizada por aldo-cetoreductasas citoplasmáticas NADPH-dependientes. Estas se encuentran en todos los tejidos y tienen un papel importante en la determinación de la farmacocinética general de la doxorubicina.

Las glucosidasas microsomales presentes en la mayoría de tejidos, rompen doxorubicina y doxorubicinol en agliconas inactivas. Estas agliconas padecen o-desmetilación seguida de conjugación a sulfato o ésteres de glucurónido y excreción por la bilis.

Datos preclínicos sobre seguridad

En una revisión bibliográfica, los estudios en animales muestran que doxorubicina afecta a la fertilidad y que es tóxica para el embrión y el feto y teratogénica. Otros datos muestran que es mutagénica.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

POSOLOGÍA

La dosis y el control del paciente estará a cargo de un médico especializado. Además, los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente y con frecuencia durante el tratamiento.

Debido al riesgo de **cardiomiopatía**, que con frecuencia es mortal, es necesario evaluar los riesgos y beneficios de cada paciente antes de cada administración.

Doxorubicina se administra por vía intravenosa e intravesicalmente y no debe administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular o intratecal.

Doxorubicina puede administrarse por vía intravenosa en forma de inyección durante unos minutos, de perfusión corta de hasta una hora o de perfusión continua de hasta 96 horas.

La solución se administra mediante un sistema de tubo de flujo uniforme para perfusión intravenosa con una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con una solución inyectable de dextrosa a 50 mg/ml (5%) durante 2-15 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de tromboflebitis o extravasación perivenosa, que puede producir celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves. No se recomienda una inyección intravenosa directa, debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en presencia de retorno sanguíneo adecuado mediante aspiración con aguja.

Administración por vía intravenosa:

La dosis de doxorubicina depende de la posología, el estado de salud general y el tratamiento previo del paciente. La pauta posológica de la administración de doxorubicina puede variar de acuerdo con la indicación (tumores sólidos o leucemia aguda) y de acuerdo con su uso en el régimen de tratamiento específico (como agente único o en combinación con otros agentes citotóxicos, o como parte de los procedimientos multidisciplinarios que incluyen una combinación de quimioterapia, cirugía, radioterapia y tratamiento hormonal).

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Monoterapia

La dosis se suele calcular en base a la superficie corporal (mg/m^2). Sobre esta base, se recomienda una dosis de 60-75 mg/m^2 de superficie corporal cada tres semanas, cuando doxorubicina se utiliza como agente único.

Régimen de combinación

Cuando doxorubicina se administra en combinación con otros agentes antitumorales con toxicidades solapadas, tales como ciclofosfamida por vía IV a dosis altas o compuestos de antraciclina relacionados, tales como daunorubicina, idarubicina y/o epirubicina, la dosis de doxorubicina debe reducirse a 30-60 mg/m^2 cada 3-4 semanas.

En los pacientes que no pueden recibir la dosis completa (p. ej., en caso de inmunosupresión, edad avanzada), una posología alternativa es de 15-20 mg/m^2 de superficie corporal por semana.

Administración intravesical:

Doxorubicina puede administrarse mediante instilación intravesical en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga urinaria o en la profilaxis de la recidiva del tumor posterior a resección transuretral (RTU) en pacientes con alto riesgo de recidiva. La dosis recomendada de doxorubicina para el tratamiento intravesical local de los tumores superficiales de la vejiga urinaria es la instilación de 30-50 mg en 25-50 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección. La concentración óptima es de aproximadamente 1 mg/ml. En general, la solución debe mantenerse intravesicalmente entre 1 y 2 horas. Durante este periodo, se debe girar al paciente 90° cada 15 minutos. El paciente no debe beber líquidos durante las 12 horas previas al tratamiento para evitar efectos indeseados de dilución de la orina (esto debería reducir la producción de orina a unos 50 ml/h). La instilación puede repetirse con un intervalo de entre 1 semana y 1 mes, dependiendo de si el tratamiento es terapéutico o profiláctico.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
N.º 12.813
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Pacientes obesos

En el caso de los pacientes obesos, podría considerarse la posibilidad de administrar una dosis inicial reducida o de un intervalo posológico prolongado.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo a alguno de los excipientes.

Pacientes con conteo basal de neutrófilos menor o igual a 1500 células/mm cúbico.

Embarazo

Lactancia

Contraindicaciones para la administración intravenosa:

Hipersensibilidad a antracenodionas u otras antraciclinas

Notable mielosupresión persistente y/o estomatitis grave inducida por el tratamiento previo con otros agentes citotóxicos y/o radiación

Tratamiento previo con dosis máximas acumuladas de doxorubicina y/o otras antraciclinas (p. ej. daunorubicina, epirubicina, idarubicina) y antracenodionas

Infección generalizada

Insuficiencia hepática grave

Arritmias graves, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo, cardiopatía inflamatoria aguda

Aumento de la tendencia hemorrágica

Contraindicaciones para la administración intravesical:

Tumores invasivos que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1)

Inflamación de la vejiga urinaria

Hematuria

Dificultades de introducción del catéter urinario (p. ej., en tumores intravesicales de gran tamaño)

Infecciones de las vías urinarias

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
N.º 12.813
MICROSULES ARGENTINA

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Atención:

Es extremadamente importante asegurar la administración intravenosa. Toda extravasación puede producir necrosis de los tejidos circundantes. En estos casos es conveniente interrumpir inmediatamente la inyección.

Doxorubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el tratamiento citotóxico para el uso intravenoso o intravesical. Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos anti-neoplásicos. Se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con antecedentes de cardiopatía o con mielosupresión, o en pacientes que previamente hayan sido tratados con antraciclinas o con radiación mediastínica.

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una estrecha observación del paciente y un completo seguimiento analítico. Por consiguiente, podría recomendarse la hospitalización de los pacientes, al menos durante la primera fase del tratamiento. Doxorubicina puede causar infertilidad durante la administración del fármaco.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Antes o durante el tratamiento con doxorubicina, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- Radiografías de los pulmones y el tórax, y ECG

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
12.813
MICROS U.S. ARGENTINA

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

- Monitorización regular de la función cardíaca (FEVI mediante, p. ej., ECG, UCG y MUGA)
- Inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa
- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, SGPT, SGOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal.

Control de la función ventricular izquierda

Debe realizarse un análisis de la FEVI mediante ecografía o gammagrafía cardíaca con el fin de optimizar el estado cardíaco del paciente. Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m².

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos inherentes al tratamiento con antraciclina, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con retraso).

Acontecimientos tempranos (es decir, agudos): la cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ECG, tales como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculo-ventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, y generalmente no se consideran para la interrupción

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
12.813
MICHES S.A. ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.
IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

del tratamiento con doxorubicina. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo QRS más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la FEVI basal (= 50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del 50% indica una disfunción cardíaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso): en términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un

ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con una mayor dosis acumulada de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m². A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m². Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclinas o antracenosodionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca, tales como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardíaca.

Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardíacas periódicas para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclinas o antracenosodionas sea aditiva.

Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un au-

mento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina.

Toxicidad hematológica

Doxorubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco. Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (doxorubicina incluida). La leucemia secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar al ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Administración intravesical

La administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de la cis-

titis química (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga). Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravesical). La administración intravesical está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1).

No debe considerarse la ruta de administración intravesical en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

Control de las concentraciones séricas de ácido úrico:

Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperuricémico. *En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis.*

Efectos gastrointestinales

Se recomienda una profilaxis antiemética.

Nota: No debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

Extravasación

Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto periodo y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración. En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dexrazoxano, a más tardar 6 horas después de la extravasación (ver ficha técnica de dexrazoxano para consultar la posología e información adicional). En caso de que esté contraindicado el uso de dexrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% a nivel local sobre un área con el doble del tamaño

del área afectada (4 gotas por 10 cm² de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagónico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de DMSO (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar DMSO en pacientes que estén recibiendo dexrazoxano para tratar la extravasación inducida por antraciclinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado.

Radioterapia

También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m² no debe superarse, especialmente en este caso.

Infertilidad

Doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los

espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la crioconservación (o criopreservación) del espermatozoides antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina.

Tratamientos antineoplásicos:

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y una mayor hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorubicina.

Vacunas:

Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas.

Se debe evitar el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio. La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos debido a agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; a pesar de ello la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Otros:

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal).

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
C.N. 12.813
MICROVALLES ARGENTINA
CALLE 5011

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Síndrome de lisis tumoral:

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral) (ver sección 4.8). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación. Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas.

Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud.

No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales. Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MENDOZA ARGENTINA

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, o de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (p. ej., 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) o con productos que afecten a la función cardíaca (como los antagonistas del calcio). Cuando se utiliza doxorubicina junto con los agentes mencionados anteriormente, se deberá monitorizar cuidadosamente la función cardíaca.

El uso de trastuzumab en combinación con antraciclinas (como doxorubicina) se asocia a un alto riesgo de cardiotoxicidad. Por el momento, trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación, excepto en estudios clínicos bien controlados en los que se monitorice la función cardíaca. Si se utilizan antraciclinas después del final de un tratamiento con trastuzumab, puede existir un riesgo elevado de cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de 28-38 días y puede persistir en la circulación hasta 27 semanas. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 27 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antraciclinas. Es imprescindible un control minucioso de la función cardíaca.

La hepatotoxicidad de doxorubicina puede verse reforzada por otras modalidades de tratamiento hepatotóxico (p. ej., 6-mercaptopurina).

Doxorubicina se metaboliza por acción del citocromo P450 (CYP450) y es un sustrato del transportador de Pgp. La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y, por consiguiente, mayor toxicidad. Y a la inversa, la administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, puede reducir las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y reducir la eficacia.

La ciclosporina, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el AUC de ambas dro-

gas en un 55% y 350%, respectivamente, con el riesgo de mielotoxicidad severa. Se han reportado coma y convulsiones.

También se ha demostrado que cimetidina reduce el aclaramiento plasmático y aumenta la AUC de doxorubicina.

El paclitaxel administrado poco antes de doxorubicina puede disminuir el aclaramiento e incrementar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina. Algunos datos indican que esta interacción es menos pronunciada cuando se administra doxorubicina antes de paclitaxel.

Los barbitúricos pueden dar lugar a un aclaramiento plasmático acelerado de doxorubicina, mientras que la administración concomitante de fenitoína puede traducirse en menores concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Se registraron concentraciones séricas elevadas de doxorubicina tras la administración concomitante de doxorubicina y ritonavir.

Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en una combinación con otros citostáticos (p. ej., citarabina, cisplatino, ciclofosfamida). Puede producirse necrosis del intestino grueso, con hemorragia masiva e infecciones graves, en conexión con los tratamientos combinados con citarabina.

La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina. Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable nefrotoxicidad de la anfotericina B.

Dado que doxorubicina se metaboliza rápidamente y se elimina predominantemente por el sistema biliar, la administración concomitante de agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos conocidos (p. ej., mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina) podría aumentar la toxicidad de doxorubicina como consecuencia de la reducción del aclaramiento hepático del fármaco. Cuando sea imprescindible el tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos se deberá modi-

ficar la posología de doxorubicina.

Doxorubicina es un potente agente radiosensibilizante, y los fenómenos de recuerdo inducidos por éste pueden resultar mortales. Cualquier tratamiento de radiación anterior, concomitante o posterior puede aumentar la cardiotoxicidad o hepatotoxicidad de doxorubicina. Esto también es aplicable a los tratamientos concomitantes con medicamentos cardiotóxicos o hepatotóxicos.

Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica causada por el tratamiento previo con ciclofosfamida.

El tratamiento con doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes hipouricemiantes.

Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina.

Durante el tratamiento con doxorubicina, los pacientes no deben recibir vacunas activas y también deben evitar el contacto con las personas vacunadas recientemente contra la poliomielitis.

En un estudio clínico se observó un incremento del AUC de doxorubicina de un 21% cuando se administró con sorafenib 400 mg dos veces al día. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Fertilidad, embarazo y latancia

Embarazo

Se ha detectado doxorubicina en el tejido fetal (hígado, riñones, pulmones), en concentraciones varias veces superiores a las del plasma materno, lo que indica que el fármaco atraviesa la placenta. En estudios con animales, doxorubicina ha demostrado tener efectos teratogénicos sobre el embrión y el feto y fue altamente mutagénica en el test de Ames. . Las mujeres no deben quedarse

embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo.

Lactancia

Se ha observado que doxorubicina se excreta en la leche materna humana. No puede excluirse que exista riesgo para el lactante. Dado que el uso de doxorubicina durante la lactancia está contraindicado, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con doxorubicina.

Fertilidad

Por razones de seguridad, los hombres que deseen ser padres deben preservar su espermatozoides no expuesto antes del tratamiento con doxorubicina y abstenerse de engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de este. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con doxorubicina y en los 6 meses posteriores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, debe evitarse la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Por su toxicidad las dos reacciones adversas limitantes del tratamiento son la mielosupresión y la cardiotoxicidad.

La frecuencia y el tipo de reacciones adversas varían con la velocidad de administración y la dosis. La supresión de la médula ósea es una reacción adversa aguda limitante de la dosis, y suele ser transitoria. Las consecuencias clínicas de la toxicidad hematológica o mieloide de doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragias, hipoxia tisular o muerte. En casi todos los pacientes se observan náuseas y vómitos, así como alopecia.

Se han documentado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento con doxorubicina. Las frecuencias se definen mediante la siguiente con-

vención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocidas
Infecciones e infestaciones	Sepsis, septcemia			
Neoplasias benignas y malignas			Leucemia mieloide aguda secundaria, cuando se administra en combinación con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN. síndrome de lisis tumoral	Leucemia linfocítica aguda y leucemia mielogénica aguda.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión, leucopenia y neutropenia			Trombocitopenia, anemia
Trastornos del sistema inmunológico			Reaccionesafiláticas	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación		Hiperuricemia
Trastornos oculares			Conjuntivitis	Queratitis y lagrimeo

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
C.N. 12.813
MACOJULES ARGENTINA
S. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Trastornos cardiacos	Cardiomiopatía, (2%: p. ej., reducción de la FEVI, disnea);			Arritmia, reducción asintomática de la fracción de eyección en el ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiotoxicidad puede manifestarse con taquicardia incluyendo taquicardia supra-ventricular y cambios del ECG (p. ej., taquicardia sinusal, taquiarritmia, taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo de rama y atrioventricular). Se recomienda controles por ECG de rutina y tener precaución en pacientes con alteración de la función cardíaca.
Trastornos vasculares		Flebitis		Tromboflebitis, tromboembolismo, sofocos, shock
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, mucositis/ esomatitis, diarrea	En combinación con citarabina pueden aparecer hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal o ulceración de las membra-		Esofagitis, erosiones gástricas, colitis. Hiperpigmentación de la mucosa oral

		nas mucosas de la boca, faringe, esófago y tracto digestivo; se ha descrito ulceración y necrosis del colon, en particular, del ciego		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Broncoespasmo, neumonitis por radiación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Prurito, reacción de hipersensibilidad local del campo de radiación (fenómeno de recuerdo)	Urticaria, exantema, reacciones locales eritematosas a lo largo de la vena que se utilizó para la inyección, hiperpigmentación de la piel y las uñas, onicólisis	Hipoxia tisular, eritema acral y disestesia palmo-plantar, fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Pueden producirse reacciones locales (cistitis química) con el tratamiento intravesical (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejig			Insuficiencia renal aguda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Amenorrea, oligospermia, azoospermia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Reacciones anafilácticas, fiebre, mareos	Sensación de picor o ardor en el lugar de la administración Malestar /debilidad, astenia, escalofríos
Trastornos hepatobiliares				Hepatotoxicidad, aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Procedimientos médicos y quirúrgicos				La extravasación puede provocar celulitis local, formación de vesículas y necrosis tisular graves, que pueden requerir medidas quirúrgicas (incluyendo injerto de piel)

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Onkostatil/doxorubicina a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

FARM. GABRIEL SÁEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Sobredosis

Las dosis únicas de 250 mg y 500 mg de doxorubicina han resultado mortales. La sobredosis aguda de doxorubicina puede producir mielosupresión (en particular, leucopenia y trombocitopenia, generalmente entre 10 y 15 días después de la sobredosis), y alteraciones cardíacas agudas, que pueden producirse en el plazo de 24 horas. El tratamiento incluye antibióticos por vía intravenosa, transfusión de granulocitos y plaquetas y la técnica de enfermería de barrera inversa y tratamiento de los efectos cardíacos. Se debe considerar la posibilidad de trasladar al paciente a una sala estéril y de administrar un factor de crecimiento hematopoyético.

Una sobredosis aguda de doxorubicina también resultará en efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis). Ello aparece generalmente justo después de la administración del fármaco, pero la mayoría de pacientes se recuperan en tres semanas.

Una sobredosis crónica, con una dosis acumulada superior a 550 mg/m² aumenta el riesgo de cardiomiopatía y puede conducir a insuficiencia cardíaca. Puede observarse una insuficiencia cardíaca tardía hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deben controlarse minuciosamente y si aparecieran signos de insuficiencia cardíaca deben tratarse siguiendo las estrategias convencionales.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777"

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

Conservación

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
N.º 12.313
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Antes de reconstituir conservar en lugar fresco, preferentemente entre 15° - 30°C.

Una vez reconstituída la solución, utilizar dentro de las 24 horas conservado a temperatura ambiente y 48 hs en heladera (2-8°C).

Proteger de la luz.

Descartar la porción no utilizada

Presentación

ONKOSTATIL 10 mg: Envase con 1 frasco ampolla.

ONKOSTATIL 50 mg: Envase con 1 frasco ampolla

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.201

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (+54) 03327 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:


FARMACIA GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
C.N. 12.813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-108165656 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 53 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 07:39:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 07:39:24 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

ONKOSTATIL
DOXORUBICINA 10 mg – 50 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ONKOSTATIL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ONKOSTATIL
3. Cómo usar ONKOSTATIL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ONKOSTATIL
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ONKOSTATIL y para qué se utiliza

ONKOSTATIL forma parte de un grupo de medicamentos llamados antraciclinas. Estos medicamentos también son conocidos como medicamentos contra el cáncer, quimioterapia o «quimio». Se utilizan en el tratamiento de varios tipos de cáncer para ralentizar o detener el crecimiento de las células

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

cancerosas. A menudo se utiliza una combinación de diferentes tipos de medicamentos contra el cáncer para lograr mejores resultados y minimizar los efectos secundarios.

ONKOSTATIL se utiliza para tratar los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer de mama
- cáncer del tejido conectivo, ligamentos, huesos, músculos (sarcoma)
- cáncer desarrollado en el estómago o en el intestino
- cáncer de pulmón
- linfomas, un cáncer que afecta el sistema inmunitario
- leucemia, un cáncer que causa una producción anormal de células sanguíneas
- cáncer de tiroides
- cáncer de ovario y de endometrio avanzado (un cáncer del revestimiento del útero o del útero)
- cáncer de la vejiga urinaria
- neuroblastoma avanzado (un cáncer de las células nerviosas que aparece comúnmente en los niños)
- tumor renal maligno en niños (tumor de Wilms)
- mieloma (cáncer de la médula ósea)

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ONKOSTATIL

No use ONKOSTATIL

- si es alérgico a doxorubicina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o a otra antraciclina.
- si tiene anemia (su médula ósea no funciona bien).
- si previamente ha recibido doxorubicina u otros medicamentos de quimioterapia similares como idarubicina, epirubicina o danorubicina ya que el tratamiento previo con estos medicamentos parecidos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con ONKOSTATIL.
- si tiende a sangrar fácilmente.
- si padece cualquier tipo de infección.

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 1261
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

- si padece ulceración bucal.
- si su hígado no funciona bien.
- si padece una infección de la vejiga (en caso de que el medicamento se le administre directamente en su vejiga).
- si hay sangre en su orina.
- si ha sufrido un infarto de miocardio.
- si padece alguna alteración de la función cardíaca.
- si padece alguna alteración grave de los latidos del corazón (arritmia).

No debe recibir el medicamento a través de un catéter (un tubo delgado y flexible) en la vejiga si padece:

- un tumor que ha crecido en la pared de la vejiga
- una infección de las vías urinarias
- inflamación de la vejiga urinaria
- problemas con la inserción de un catéter

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico si sufre o ha sufrido alguna de las siguientes afecciones médicas o enfermedades:

- escasa producción de células sanguíneas en la médula ósea
- problemas cardíacos
- trastornos hepáticos
- trastornos renales

También debe informar a su médico:

- si ha recibido alguna vez doxorubicina o cualquier otro medicamento anticanceroso similar (antraciclina) para el tratamiento del cáncer.
- si ha recibido radioterapia en la parte superior del cuerpo.

Antes de empezar el tratamiento con ONKOSTATIL y durante éste, su médico le realizará las pruebas siguientes:

- análisis de sangre

- pruebas del funcionamiento del corazón, hígado y riñones

ONKOSTATIL reduce en gran medida la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Esto puede hacerle más propenso a sufrir infecciones o hemorragias. Es necesario garantizar que las infecciones y/o hemorragias graves puedan ser tratadas de forma rápida y eficaz.

Informe inmediatamente a su médico:

- si siente un dolor con picor o ardor en el lugar donde ha recibido la inyección. Este dolor puede aparecer si se produce una fuga de medicamento fuera de la vena.

Su médico le controlará cuidadosamente la función cardíaca durante el tratamiento, dado que:

- doxorubicina puede dañar el músculo cardíaco.
- el tratamiento con doxorubicina puede conducir a insuficiencia cardíaca después de una dosis acumulada determinada (adición de dosis simples).
- el riesgo de lesiones en el músculo cardíaco es mayor si se han recibido previamente medicamentos que puedan dañar el corazón o radioterapia en la parte superior del cuerpo.

La concentración de ácido úrico (indicativo de la destrucción de las células cancerosas) en la sangre puede ser elevada durante el tratamiento. Su médico le indicará si debe tomar algún medicamento para controlarla.

- Es necesario tratar las infecciones existentes antes de comenzar el tratamiento con ONKOSTATIL.
- Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas. Debe evitarse el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio.
- Dado que ONKOSTATIL se excreta principalmente por vía hepática y en la bilis, su excreción puede reducirse si la función hepática está alterada o si se

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT
MICROSILOS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

produce el estrechamiento de los conductos biliares, y esto puede conducir a efectos secundarios graves.

ONKOSTATIL puede volver la orina de color rojo. Esto no perjudica su salud.

Uso de ONKOSTATIL con otros medicamentos

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

Los siguientes medicamentos pueden interactuar con ONKOSTATIL:

- otros citostáticos (medicamentos contra el cáncer), p. ej. trastuzumab, antraciclinas (daunorubicina, epirubicina, idarubicina), cisplatino, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, fluorouracilo, mitomicina C, taxanos (p. ej., paclitaxel), mercaptopurina, metotrexato, estreptozocina
- medicamentos cardioactivos (medicamentos para tratar enfermedades del corazón), p. ej., antagonistas del calcio, verapamilo y digoxina
- medicamentos que reducen el nivel de ácido úrico en la sangre
- inhibidores del citocromo P-450 (medicamentos que provocan que la sustancia citocromo P-450, que es importante para la desintoxicación del cuerpo, deje de funcionar: p. ej., cimetidina), medicamentos inductores del citocromo P-450 (p. ej., rifampicina, barbitúricos, tales como fenobarbital)
- medicamentos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, fenitoína, valproato)
- antipsicóticos: Clozapina (medicamento usado para la esquizofrenia)
- heparina (impide la coagulación de la sangre)
- medicamentos antirretrovirales (medicamentos contra formas especiales de virus)
- cloranfenicol y sulfonamidas (medicamentos contra las bacterias)
- progesterona (p. ej., en situación de amenaza de aborto espontáneo)
- anfotericina B (medicamentos utilizados contra las enfermedades producidas por hongos)
- vacunas vivas (p. ej., polio(mielitis), malaria)

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.113

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Tenga en cuenta que esto también puede aplicarse a los medicamentos utilizados recientemente.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

En experimentos con animales se ha observado que doxorubicina atraviesa la placenta y provoca daños en el feto. Si está embarazada, su médico le administrará doxorubicina sólo si el beneficio del tratamiento supera los posibles daños al feto. Informe a su médico inmediatamente si está embarazada o cree que puede estarlo.

Lactancia

No dé el pecho mientras esté siendo tratada con ONKOSTATIL. El medicamento puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Fertilidad

Si es usted mujer, no debe quedarse embarazada durante el tratamiento con ONKOSTATIL ni hasta 6 meses después del tratamiento.

Si es usted hombre, debe tomar las precauciones adecuadas para asegurarse de que su pareja no se quede embarazada durante el tratamiento con ONKOSTATIL ni hasta 6 meses después del tratamiento y buscar consejo sobre la crioconservación (o criopreservación) del espermatozoides antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia del tratamiento con ONKOSTATIL.

Si están considerando la posibilidad de ser padres después del tratamiento, consulten a su médico. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no conduzca ni maneje

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT
MICROSISTEMAS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

maquinas.

ONKOSTATIL contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo usar ONKOSTATIL

Forma y vías de administración

ONKOSTATIL sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

No se administre el medicamento usted mismo. El medicamento se le administrará como parte de una perfusión intravenosa, en un vaso sanguíneo, bajo la supervisión de especialistas. Se le realizarán revisiones periódicas, durante el tratamiento y después de éste. Si usted sufre de cáncer superficial de la vejiga urinaria, es posible que pueda recibir el medicamento directamente en la vejiga (uso intravesical).

Posología

Su médico decidirá la dosis que debe recibir.

La dosis suele calcularse sobre la base de su superficie corporal. Se pueden administrar 60-75 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas cuando solo se utiliza este medicamento. Es posible que sea necesario reducir la dosis a 30-60 mg por metro cuadrado de superficie corporal y prolongar el intervalo de tratamiento cuando se administre en combinación con otros medicamentos antitumorales. Su médico le indicará la cantidad necesaria. Si se administra semanalmente, la dosis recomendada es de 15 a 20 mg por metro cuadrado de superficie corporal. Su médico le indicará la cantidad necesaria.

Pacientes con función hepática y renal reducida

En caso de función hepática o renal reducida, la dosis debe reducirse. Su

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12.813
MICROSULLES ARGENTINA

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

médico le indicará la cantidad necesaria.

Niños/ancianos o pacientes tras radioterapia

Puede ser necesario reducir la dosis en los niños y los ancianos o si ha recibido radioterapia. Su médico le indicará la cantidad necesaria.

Paciente con supresión de médula ósea

Puede ser necesario reducir la dosis en los pacientes con supresión de la médula ósea. Su médico le indicará la cantidad necesaria.

Pacientes obesos

En pacientes obesos, puede reducirse la dosis inicial o prolongarse el intervalo posológico. Su médico le indicará la cantidad y frecuencia necesaria.

Si usa más ONKOSTATIL del que debe

Durante el tratamiento y después de éste, su médico o enfermero/a controlarán de cerca su evolución. Los síntomas de una sobredosis son una extensión de los posibles efectos secundarios de ONKOSTATIL, en particular, los cambios en la sangre, los gastrointestinales y los problemas cardíacos. Los trastornos cardíacos pueden presentarse hasta seis meses después de haber recibido la sobredosis.

En el caso de una sobredosis, su médico tomará las medidas oportunas, tales como una transfusión de sangre y/o tratamiento con antibióticos.

Informe a su médico si sufre alguno de los síntomas.

Si olvidó usar una dosis de ONKOSTATIL

Su médico decidirá la duración de su tratamiento con ONKOSTATIL. Si se interrumpe el tratamiento antes de finalizar los ciclos de tratamiento recomendados, los efectos de la terapia con ONKOSTATIL podrían reducirse. Consulte con su médico si desea interrumpir el tratamiento.

Si interrumpe el tratamiento con ONKOSTATIL

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

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT
MIGUEL ANGELO
S.A. S.R.L.A.

médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

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

Póngase en contacto inmediatamente con su médico o enfermero/a si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

- Sensación de mareo, fiebre, falta de aliento con una opresión en el pecho o la garganta o tiene una erupción cutánea con picor. Este tipo de reacciones alérgicas pueden ser muy graves.
- Anemia (número reducido de glóbulos rojos) que puede hacer que se sienta cansado y apático.
- También puede disminuir el número de glóbulos blancos (responsables de combatir las infecciones), lo que incrementa la probabilidad de infecciones y aumento de la temperatura (fiebre).
- Las plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre) pueden verse afectadas, lo que podría provocar que se le formen hematomas o sufra hemorragias con mayor facilidad. Es importante consultar a su médico si esto sucede. Su médico comprobará sus cifras de células sanguíneas durante el tratamiento.
- Doxorubicina puede causar una disminución de la actividad en la médula ósea. Su doctor debe controlar su recuento de células sanguíneas durante el tratamiento.

Frecuencia:

Frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)	<ul style="list-style-type: none">- Cardiomiopatía (enfermedad del músculo cardíaco)- Cambios en el ECG (electrocardiograma)- Supresión de la médula ósea (deficiencia en las células sanguíneas que causa infecciones y hemorragias)- Cambios en el recuento sanguíneo (leucopenia, neutropenia)- Náuseas (malestar)- Vómitos- Mucositis (inflamación de las membranas del tubo digestivo)- Estomatitis (inflamación de las membranas de la boca)- Anorexia (trastorno de la alimentación)
--	---

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

	<ul style="list-style-type: none"> -Diarrea, que puede acabar en deshidratación - Cistitis química (inflamación de la vejiga), en ocasiones hemorrágica (con sangre en la orina) después de la administración en la vejiga - Alopecia (caída del cabello) normalmente reversible - Sepsis (infección bacteriana) - Septicemia (infección bacteriana de la sangre)
Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)	<ul style="list-style-type: none"> - Ulceración y necrosis (muerte de células o tejidos) del colon (intestino) en combinación con citarabina - Flebitis - Hemorragia gastrointestinal - Dolor abdominal - Reacción de hipersensibilidad local del campo de radiación - Deshidratación
Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)	<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia mieloide aguda secundaria (cáncer de la sangre desarrollado después del tratamiento para otro tipo de cáncer), cuando el medicamento se combina con fármacos antineoplásicos que dañan el ADN - Síndrome de lisis tumoral (complicaciones de la quimioterapia) - Conjuntivitis (inflamación de la capa más externa del ojo) - Urticaria (ronchas) - Exantema (tipo de erupción cutánea) - Reacciones eritematosas (síntomas similares a la erupción cutánea) a lo largo de la vena utilizada para la inyección - Hiperpigmentación (zonas oscuras) de la piel y las uñas - Onicolisis (pérdida de las uñas) - Reacciones anafilácticas (reacciones alérgicas graves con o sin choque anafiláctico, incluyendo erupción cutánea, prurito (picor)) - Escalofríos - Fiebre - Mareos
Desconocidos (la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos conocidos).	<ul style="list-style-type: none"> -Leucemia linfocítica aguda (enfermedad en la que demasiados glóbulos blancos inmaduros se encuentran en la sangre y la medula ósea) - Tromboflebitis (inflamación de las venas más cercanas a la piel) - Tromboembolismo (formación de un coágulo en un vaso sanguíneo) - Reducción en la cantidad un factor de coagulación sanguínea (trombocitos) - Choque - Escalofríos - Inflamación del esófago (esofagitis) - Inflamación del intestino grueso (colitis) - Arritmia (ritmo cardíaco irregular) - Insuficiencia cardíaca (pérdida de la función cardíaca) - Hiperuricemia (concentración elevada de ácido úrico en la sangre) - Broncoespasmo (tos o dificultad para respirar debido al estrechamiento repentino de las vías respiratorias) - Neumonitis (inflamación del tejido pulmonar) - Amenorrea (ausencia de menstruación) - Oligospermia (volumen bajo de espermatozoides) - Azoospermia (ausencia de espermatozoides) - Insuficiencia renal (riñón) aguda (baja cantidad de orina o ausencia de orina) - Queratitis (inflamación de la córnea del ojo) - Lagrimeo (secreción de lágrimas excesiva) - Eritema acral (inflamación y entumecimiento de manos y pies)

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

FARM. GABRIEL SÁEZ
 DIRECTOR GENERAL DE LA PODERADO
 M.N. 12.010
 MICROSULES ARGENTINA
 S.A. de S.C.I.A.

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Disestesia palmo-plantar (síndrome de manos y pies que se trata de una reacción tóxica en la piel relativamente frecuente y distintiva) - Excesiva pigmentación de la mucosa oral - Sensación de calor intenso (sofocos) - Anemia (reducción de los glóbulos rojos) - Sensación de picor o ardor en el lugar de la administración relacionada con la extravasación. La extravasación puede provocar la muerte local de las células de los tejidos, lo que puede requerir medidas quirúrgicas - Toxicidad en el hígado - Aumento transitorio de las enzimas hepáticas - Astenia (pérdida o carencia de fuerza corporal, debilidad) |
|--|--|

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, y a Microsules Argentina.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

- <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
- **o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

5. Conservación de Onkostatil

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C; Proteger de la luz, en su envase original.

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.

6. Contenido del envase e información adicional

Presentación:

Onkostatil 10 mg: Envase con 1 frasco ampolla

Onkostatil 50 mg: Envase con 1 frasco ampolla

FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT

Composición:

Onkostatil 10 mg:

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina clorhidrato 10 mg

Excipientes: Lactosa, Manitol

Onkostatil 50 mg:

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina clorhidrato 50 mg

Excipientes: Lactosa, Manitol

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°47.201

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

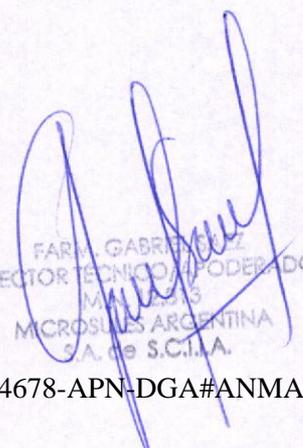
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (+54) 03327 452629

www.microsules.com.ar



FARM. GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO/APODERADO
M. 10.103
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-108934678-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-108165656 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 07:39:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 07:39:11 -03:00