



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-16703410-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-16703410-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOXOPEG / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE INTRAVENOSA PARA INFUSION / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA 2 mg / ml; aprobada por Certificado N° 50.582.

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 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOXOPEG / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE INTRAVENOSA PARA INFUSION / DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA 2 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-33125301-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-33125336-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.582, 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-2020-16703410-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXOPEG DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA Suspensión Inyectable Intravenosa 2 mg/ml

Industria Paraguaya

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ml, contiene:

Doxorubicina Liposomal Pegilada	2,00 mg
N (carbamoil-O metil-polietilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfatidil-etanolamina, sal sódica	3,19 mg
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	9,58 mg
Colesterol	3,19 mg
Sulfato de Amonio	2,00 mg
Sacarosa (Isotonicidad)	c.s.p
Histidina	1,55 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml
Ácido clorhídrico (ajuste pH)	c.s.
Hidróxido de sodio (ajuste pH)	c.s.

DESCRIPCIÓN:

Doxopeg es una formulación de clorhidrato de doxorubicina (principio activo). La característica principal de esta formulación es que los liposomas contienen además de los lípidos normalmente utilizados para su formación, un derivado polietilenglicolmetilado de la fosfatidiletanolamina, de reactividad prácticamente nula en condiciones fisiológicas. Este derivado lipídico protege la superficie de los liposomas de ser detectados por el sistema retículoendotelial, dificultando la fagocitosis por el sistema inmunológico y prolongando su tiempo de circulación sanguínea.

El contenido de cada frasco ampolla de Doxopeg es de 10 ml de suspensión de liposomas que contienen 20 mg de clorhidrato de doxorubicina y 25 ml de suspensión de liposomas que contienen 50 mg de clorhidrato de doxorubicina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico. Agente citotóxico (antraciclinas y sustancias relacionadas).

Código ATC: L01DB01

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción:

Doxorubicina, es un antibiótico antraciclínico citotóxico obtenido a partir de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. No se conoce el mecanismo exacto de la actividad antitumoral de la doxorubicina. Se cree que la inhibición del ADN, del ARN y de la síntesis proteica es la responsable de la mayor parte del efecto citotóxico. Esto probablemente sea el resultado de la intercalación de la antraciclina entre pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN, impidiendo por consiguiente su desenrollamiento para la replicación.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética plasmática de doxorubicina liposomal pegilada en humanos difiere de forma significativa de la presentada en la bibliografía para los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar.

Doxorubicina liposomal pegilada presenta una farmacocinética lineal a dosis más bajas ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$). En el intervalo de dosis de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ doxorubicina liposomal pegilada presenta una farmacocinética no lineal y bicompartimental.

Doxorubicina clorhidrato estándar presenta una distribución en tejido extensa (volumen de distribución de entre 700 a 1.100 l/m^2) y un rápido aclaramiento de eliminación (de 24 a 73 l/h/m^2). En contraste, el perfil farmacocinético de doxorubicina liposomal pegilada indica que la misma se restringe principalmente al volumen de fluido vascular y que el aclaramiento de doxorubicina de la sangre depende del portador liposomal.

Doxorubicina se hace disponible una vez que los liposomas se extravasan y penetran en el compartimento tisular.

A dosis equivalentes, la concentración plasmática y los valores de AUC que representan principalmente la doxorubicina clorhidrato liposomal pegilada (conteniendo del 90 % al 95 % de la doxorubicina medida) son significativamente superiores con respecto a los alcanzados con los preparados de doxorubicina clorhidrato estándar.

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

EST. KARINA CLARES
M.N. 11.127 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Doxopeg no deberá utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

El aclaramiento intrínseco medio de doxorubicina en el intervalo de dosis de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$ fue $0,030 \text{ l/h/m}^2$ (intervalo $0,008$ a $0,152 \text{ l/h/m}^2$) y el volumen de distribución central medio fue $1,93 \text{ l/m}^2$ (intervalo $0,96 - 3,85 \text{ l/m}^2$) aproximándose al volumen plasmático. La semivida aparente osciló entre $24 - 231$ horas, con una media de $73,9$ horas.

INDICACIONES:

1. Tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea conteniendo platino
2. Tratamiento del sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA con recuentos bajos de CD4, (< 200 linfocitos CD_4/mm^3) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral. Doxorubicina se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina)
3. En monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado
4. En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Doxopeg sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo especializado en la administración de agentes citotóxicos.

Doxopeg presenta propiedades farmacocinéticas que le son exclusivas, por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Farm. KARINA A. FLORES
Cof. 2020-17158900-APN-DGA#ANMAT
M.N. 10.2 - D.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Posología:

Cáncer mama/ovario:

Doxopeg se administra por vía intravenosa a dosis de 50mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple:

Doxopeg en dosis de 30 mg/m², mediante infusión de 1 hora de duración inmediatamente después de la infusión de bortezomib, en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib. El régimen de bortezomib consiste en 1,3 mg/m² administrados los días 1, 4, 8, y 11 cada 3 semanas. La dosis se debe repetir siempre que los pacientes respondan satisfactoriamente y toleren el tratamiento.

La administración de ambos medicamentos en el día 4 se puede retrasar hasta 48 horas según criterio médico. Las dosis de bortezomib se deben distanciar al menos 72 horas.

Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA:

Doxopeg se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m² cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

Para todos los pacientes:

Si el paciente experimenta síntomas o signos precoces de reacción a la infusión (*ver Reacciones Adversas*), interrumpir inmediatamente la infusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos y/o corticosteroides de acción corta) y reanudar a una velocidad más lenta.

Pautas para la modificación de dosis:

Para manejar acontecimientos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis puede reducirse o espaciarse. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las normas de modificación de la dosis de Doxopeg en función de estos efectos adversos. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los Criterios de Toxicidad Común del National Cancer Institute (CTC-NCI).

Farm. MARINA A. FLORES
Co. Distribuidora S.A.
IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT
M.N. 111.111.111
MONTE VERDE S.A.

Las tablas para EPP (Tabla 1) y estomatitis (Tabla 2) proporcionan la pauta seguida para los ajustes de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama o de ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas): si estas toxicidades se producen en pacientes con SK asociado con SIDA, el ciclo de tratamiento recomendado de 2 a 3 semanas se puede modificar de una forma similar

Tabla 1: Eritrodisestesia palmo – plantar

Grado de Toxicidad en la valoración Actual	Semana Después a la Dosis Previa de Doxopég		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

Tabla 2: Estomatitis

Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana después a la dosis previa de Doxopég		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
Grado 2 (eritema,	Esperar una semana	Esperar una semana	Disminuir la dosis en

doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)	adicional	adicional	un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico.
Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (requiere mantenimiento parenteral o enteral)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

Tabla 3: Toxicidad hematológica (recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas) Manejo de pacientes con cáncer de mama o de ovario

Grado	Recuento absoluto de neutrófilos	Plaquetas	Modificación
1	1500 - 1900	75.000 - 150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.
2	1000 - < 1500	50.000 - <75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1500 y plaquetas ≥ 75000 ; volver a dosificar sin reducción de dosis.
3	500 - < 1000	25.000 - <50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1500 y plaquetas ≥ 75000 ; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	<500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1500 y plaquetas ≥ 75000 ; redimensionar la dosis en un 25% o continuar con dosis completa con la ayuda de un factor de crecimiento.

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con doxorubicina en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de Doxopeg se debe modificar tal y como se describe en las Tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente.

La Tabla 4 que figura a continuación incluye la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibieron el tratamiento combinado de doxorubicina y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver el prospecto de bortezomib.

Tabla 4: Ajustes posológicos durante el tratamiento combinado con doxorubicina y bortezomib en pacientes con mieloma múltiple

Estado del Paciente	Doxorubicina	Bortezomib
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.
En cualquier día de administración de medicamento después del día 1	Si es antes del día 4 no administrar la dosis	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

FLORES
MONTE VERDE S.A.

de cada ciclo: Recuento plaquetario < 25.000/mm ³ Hemoglobina < 8 g/dl Recuento absoluto de neutrófilos < 500/mm ³	correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.*	en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de grado 3 ó 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir la dosis en un 25 % todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológicos.	Ver el prospecto del producto bortezomib.

* Para mayor información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, ver prospecto correspondiente.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática:

La farmacocinética de doxorubicina determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Doxopeg en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse de la siguiente forma: al inicio de la terapia,

- Si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 – 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25%.
- Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50%.

Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25% en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50% en la primera dosis, aumentar hasta el 75% de la dosis completa en el ciclo 2.

La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera.

Doxopeg se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta cuatro veces el límite superior de la normalidad.

Antes de la administración de Doxopeg, se debe evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, (GOT-GPT) fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Pacientes con insuficiencia renal:

Como doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina ensayado de 30 – 156 ml/min.) demuestran que el clearance de

doxorubicina no se ve influenciado por la función renal. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

Pacientes con SK-SIDA con esplenectomía:

Debido a que no hay experiencia con doxorubicina liposomal en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Doxopeg.

Pacientes pediátricos:

La experiencia en niños es limitada. Doxopeg no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo estudiado (21-75 años) no altera significativamente la farmacocinética de doxorubicina.

Forma de administración:

Doxopeg se administra en forma de infusión intravenosa. Ver “INSTRUCCIONES DE USO”

No se debe administrar Doxopeg en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir.

Se recomienda que el goteo de Doxopeg se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir el riesgo de trombosis y extravasación.

La infusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de infusión.

No se debe administrar Doxopeg por vía intramuscular o subcutánea.

Para dosis < 90 mg: diluir Doxopeg en 250 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Para dosis \geq 90 mg: diluir Doxopeg en 500 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Para reducir el riesgo de reacciones a la infusión en las pacientes con cáncer de mama, cáncer de ovario y mieloma múltiple, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción, las infusiones posteriores de Doxopeg se pueden administrar

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

FRANCISCA A. FLORES

COORDINADORA TÉCNICA

MONTE VERDE S.A.

M.J. C. 14128

MONTE VERDE S.A.

durante un periodo de 60 minutos. En aquellos pacientes que experimenten una reacción, el método de infusión se debe modificar de la siguiente manera: el 5 % de la dosis total se debe infundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de infusión se puede entonces duplicar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la infusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de infusión total de 90 minutos.

En el tratamiento del SK asociado a SIDA, la dosis de Doxopeg se debe diluir en 250 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) y se debe administrar mediante infusión intravenosa de en minutos.

INSTRUCCIONES DE USO:

NO UTILIZAR UN MATERIAL QUE MUESTRE EVIDENCIAS DE PRECIPITACION O PRESENCIA DE CUALQUIER OTRA PARTICULA.

Determinar la dosis de Doxopeg a administrar (en base a la dosis recomendada y a la superficie corporal del paciente). Cargar el volumen apropiado en una jeringa estéril. Observar una técnica estrictamente aséptica, dado que Doxopeg no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.

Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de Doxopeg en glucosa al 5%.

El empleo de cualquier otro diluyente distinto a la glucosa al 5% para infusión, o la presencia de algún agente bacteriostático, como por ejemplo alcohol bencílico, puede ocasionar la precipitación de Doxopeg.

Se recomienda precaución al manejar la solución de Doxopeg. Es necesario el uso de guantes. Si Doxopeg entra en contacto con la piel o mucosas, lavar de inmediato y minuciosamente el área con agua y jabón.

Doxopeg debe manipularse y descartarse en forma similar a otras drogas antineoplásicas.

INCOMPATIBILIDADES:

NO MEZCLAR CON OTROS FARMACOS.

CONTRAINDICACIONES:

FARMACIA A FLORES
CALLE 1000, MONTE VERDE
MONTE VERDE, S.A.
IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a la soja, o a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo y lactancia
- Pacientes con de sarcoma de Kaposi y SIDA que puedan ser tratados eficazmente con interferón alfa sistémico o terapia local.

ADVERTENCIAS:

Es posible asumir que doxorubicina liposomal pegilada pueda producir toxicidad cardíaca similar a doxorubicina. Esta toxicidad puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva grave que no responde a las medidas terapéuticas habituales. Esta puede presentarse cuando la dosis total de doxorubicina se acerca a 550mg/m². Doxorubicina liposomal pegilada puede ser administrada a pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, pero solamente si el beneficio sobrepasa el riesgo para el paciente.

Con la administración de doxorubicina liposomal pegilada puede producirse (rubor, disnea, tumefacción facial, cefalea, escalofríos y/o hipotensión), estos síntomas se han presentado en alrededor del 5% al 10% de los pacientes tratados. En la mayoría de los pacientes estas reacciones se resuelven en el transcurso de varias horas hasta un día, una vez que la infusión se haya acabado.

Puede ocurrir mielosupresión grave.

La sustitución accidental de doxorubicina liposomal pegilada por doxorubicina ha producido efectos colaterales graves. Doxorubicina liposomal pegilada no debe ser sustituida por otras formulaciones de doxorubicina.

Riesgo cardíaco:

Se recomienda que todos los pacientes que reciban doxorubicina sean monitorizados de forma rutinaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con doxorubicina. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Si se produce este cambio, deberá considerarse una prueba más definitiva de daño miocárdico por antraciclinas, como una biopsia endomiocárdica.

Métodos más específicos que el ECG para la evaluación y monitorización de las funciones cardíacas son la medida de la fracción de eyección ventricular (FEV) izquierda mediante ecocardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (MUGA). Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento y deben repetirse periódicamente durante el mismo. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de doxorubicina que exceda una dosis acumulada de por vida de 450 mg/m^2 .

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización del funcionamiento cardíaco durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si un resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con doxorubicina se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con enfermedad cardíaca que requiera tratamiento, sólo se administrará doxorubicina cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente.

Proceder con precaución con los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciban doxorubicina.

Ante la posibilidad de una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda haya disminuido sustancialmente con respecto a los valores previos al tratamiento y/o la fracción de eyección ventricular izquierda sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo $<45\%$) se recomienda considerar la práctica de una biopsia endomiocárdica y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir en forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

En los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas debe tenerse precaución. La dosis total de doxorubicina también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotóxicas tales como antraciclinas/antraquinonas o por ejemplo, 5-fluorouracilo. La

toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m² en pacientes con irritación mediastínica previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

El perfil de seguridad cardíaco para el régimen posológico recomendado para ambos cánceres de mama y de ovario (50 mg/m²) es similar al perfil de 20 mg/m² en pacientes con SK-SIDA.

Mielosupresión:

Muchos pacientes tratados con doxorubicina presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad VIH preexistente o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea.

En pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50mg/m², la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico con doxorubicina frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario, tratados con doxorubicina que en el grupo tratado con topotecan. En pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron doxorubicina en un estudio clínico se observó una baja incidencia similar de mielosupresión.

A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de mama o de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión. La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con doxorubicina en esta población; también se han observado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos acontecimientos pueden ocurrir al principio del tratamiento. La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se deberá interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxopeg en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ y/o el recuento plaquetario < 50.000/mm³. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea < 1.000/mm³ puede administrarse G-CSF (ó GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo.

Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberán llevar a cabo recuentos sanguíneos periódicos durante el transcurso del tratamiento con doxorubicina y, como mínimo, antes de cada dosis de doxorubicina.

La mielosupresión grave persistente, puede producir superinfección o hemorragia.

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT-RES

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con doxorubicina. Las infecciones oportunistas más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, citomegalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y el complejo *Mycobacterium avium*.

Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Neoplasias hematológicas secundarias:

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han comunicado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con doxorubicina.

Neoplasias orales secundarias:

Se han notificado casos muy raros de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a doxorubicina durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que recibieron una dosis acumulada de doxorubicina mayor de 720 mg/m². Los casos de cáncer oral secundario fueron diagnosticados tanto, durante el tratamiento con doxorubicina como hasta 6 años después de la última dosis. Se debe evaluar a los pacientes regularmente para detectar la existencia de úlceras bucales o cualquier molestia bucal que pueda ser indicativa de cáncer oral secundario.

Reacciones asociadas a la infusión:

A los pocos minutos de iniciar la infusión de doxorubicina pueden producirse reacciones a la infusión graves y a veces con amenaza para la vida, de tipo alérgico o anafilactoide, con síntomas que incluyen asma, enrojecimiento facial, urticaria, dolor torácico, fiebre, hipertensión, taquicardia, prurito, sudoración, dificultad al respirar, edema facial, escalofríos, dolor lumbar, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión. En relación con las reacciones a la infusión también se han observado convulsiones muy raramente.

Estos síntomas generalmente se resuelven con la interrupción temporal de la infusión, sin terapia adicional. No obstante, deberán estar disponibles para un uso inmediato medicamentos para tratar estos síntomas (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina y anticonvulsivantes) así como un equipo de emergencia. En la mayoría de los pacientes el tratamiento se puede reanudar después de que todos los

síntomas se hayan resuelto, sin recurrencia. Raramente vuelven a producirse reacciones a la infusión después del primer ciclo de tratamiento. Para disminuir al máximo el riesgo de reacciones a la infusión, se deberá administrar la dosis inicial a una velocidad no superior a 1 mg/minuto.

Pacientes diabéticos:

Se debe tener en cuenta que cada vial de doxorubicina contiene sacarosa y que la dosis se administra en solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP):

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia (44% - 46,1 %) en estudios clínicos en mujeres con cáncer de mama y de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). Estas reacciones fueron principalmente leves, la notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (grado 4) constituyó menos de un 1 % y provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7 % - 7,0 %).

La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más.

La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de la EPP sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin medias, guantes o zapatos que queden muy estrechos).

La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas (ver tabla 1). No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

PRECAUCIONES:

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilada, aunque se han realizado estudios en

combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos.

Debe procederse con precaución en el empleo concomitante de medicamentos de los que se conozca que hay interacciones con doxorubicina clorhidrato estándar.

Doxorubicina liposomal pegilada, al igual que otros preparados de doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas.

En estudios clínicos con pacientes con tumores sólidos (incluyendo cáncer de ovario) que habían recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas.

En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con doxorubicina clorhidrato estándar. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios con dosis repetidas realizados en animales, el perfil de toxicidad de doxorubicina liposomal pegilada parece ser muy similar al presentado en humanos sometidos a infusiones de larga duración de doxorubicina clorhidrato estándar. La encapsulación de doxorubicina clorhidrato en liposomas pegilados hace que estos efectos difieran en intensidad de la siguiente manera.

Cardiotoxicidad: Estudios en conejo han mostrado que la cardiotoxicidad de doxorubicina liposomal pegilada es reducida comparada con los preparados de doxorubicina clorhidrato convencionales.

Toxicidad dérmica: En estudios realizados tras la administración repetida de doxorubicina liposomal pegilada en ratas y perros, se observaron inflamaciones dérmicas graves y formaciones ulcerosas con dosis clínicamente relevantes. En perros, la aparición y gravedad de estas lesiones se redujo disminuyendo la dosis o prolongando los intervalos entre dosis. Se observaron también lesiones dérmicas similares que se describen como eritrodisestesia palmo-plantar en pacientes tras la infusión intravenosa de larga duración.

Respuesta anafilactoide: Durante estudios toxicológicos con dosis repetidas en perros, se observó una respuesta aguda caracterizada por hipotensión,

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT RES

COMITÉ PARA TÉCNICA

APROBADA

M.N. 116-2-M.P. 14128

MONTE VERDE S.A.

palidez de mucosas, salivación, emesis y períodos de hiperactividad seguidos por hipoactividad y letargo, tras la administración de liposomas pegilados (placebo). Una respuesta similar pero menos grave se observó también en perros tratados con doxorubicina liposomal pegilada y doxorubicina estándar.

La respuesta hipotensiva se redujo en magnitud mediante el pretratamiento con antihistamínicos. No obstante, la respuesta no amenazó la vida y los perros se recuperaron rápidamente una vez discontinuado el tratamiento.

Toxicidad local: Estudios de tolerancia subcutánea indican que doxorubicina liposomal pegilada en comparación con doxorubicina clorhidrato estándar, causa una menor irritación local o daño al tejido tras una posible extravasación.

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

Aunque no se han realizado estudios con doxorubicina liposomal pegilada, la doxorubicina clorhidrato, el componente farmacológicamente activo de Doxopeg es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

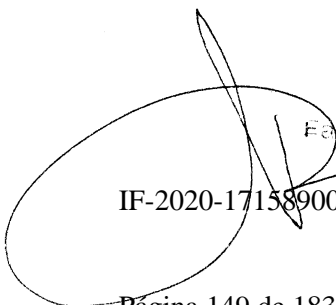
Toxicidad reproductiva: doxorubicina liposomal pegilada provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada ratones tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos ratas tras dosis repetidas $\geq 0,25$ mg/kg/día y se observó degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis perros tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día.

Nefrotoxicidad: Un estudio ha demostrado que doxorubicina liposomal pegilada a una dosis intravenosa única por encima del doble de la dosis clínica produce toxicidad renal en monos. Se ha observado toxicidad renal en ratas y conejos con dosis únicas de doxorubicina clorhidrato incluso menores. Como la valoración de la base de datos de seguridad después de la comercialización de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes no ha sugerido responsabilidad significativa en la nefrotoxicidad, estos hallazgos en monos pueden no tener relevancia en la evaluación del riesgo para el paciente.

Fertilidad:

No se ha evaluado el efecto de doxorubicina clorhidrato sobre la fertilidad humana.

Mujeres en edad fértil:


FERRI, KARINA A. FLORES
COORDINADORA TÉCNICA
IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT
MONTE VERDE S.A.
Página 149 de 183

Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Doxopeg y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con Doxopeg.

Embarazo:

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto; Doxopeg no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia:

Se desconoce si doxorubicina liposomal pegilada se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo antraciclinas, se excretan en la leche materna, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en lactantes, las madres deben suspender la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Doxopeg. Se recomienda que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

No obstante, en estudios clínicos realizados hasta la fecha la administración de doxorubicina liposomal pegilada se asoció a mareo y somnolencia de forma infrecuente (< 5 %). Los pacientes que sufran estos efectos deben evitar conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Cáncer de mama y cáncer de ovario:

A continuación se tabulan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, que han sido notificadas en ensayos clínicos y en la utilización posterior a la comercialización en pacientes con cáncer de mama y cáncer de ovario (tratados con doxorubicina liposomal pegilada 50 mg/m² cada 4 semanas), según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente, y según las categorías de frecuencia CIOMS III: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
---	--------------------------------------	----------------------------

Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Faringitis, foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior, infección, moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia
	Frecuentes	Anemia hipocrómica
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Frecuentes	Deshidratación, caquexia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, neuropatía periférica, somnolencia, cefalea, mareo, neuropatía, hipertonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Lagrimo, visión borrosa, conjuntivitis
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia ventricular, trastorno cardiovascular
Trastornos vasculares	Frecuentes	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis, disnea, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos, constipación, diarrea
	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca, dolor de boca, esofagitis, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	EPP*, alopecia, rash
	Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentation anormal, eritema, erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en

		las uñas, piel escamosa, rash vesiculobuloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Dolor mamario, vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis, alteración de mucosas
	Frecuentes	Debilidad, fiebre, dolor, edema, edema en las piernas, escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso

La mayoría de los casos de mielosupresión fueron leves o moderados y controlables. Se observaron de manera infrecuente (< 1 %) casos de sepsis asociada con leucopenia. En escasas ocasiones (< 5 %) se requirió la ayuda de factores estimulantes de colonias y aproximadamente el 15 % de los pacientes necesitaron transfusión.

Mieloma múltiple:

A continuación se tabulan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, que fueron notificadas en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple (tratados con doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² en combinación con bortezomib cada 3 semanas) según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente, y según las categorías de frecuencia CIOMS III: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100)

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los)	Reacciones adversas
--------------------------------------	------------------------	---------------------

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

	grados)	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes simplex, herpes zoster, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia
	Frecuentes	Leucopenia, neutropenia febril, linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Frecuentes	Disminución del apetito, deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia hipomagnesemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea
	Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, polineuropatía, mareos, disgeusia, letargia, hipoestesia, síncope, disestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos, epistaxis, disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, constipación, estomatitis
	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	EPP*, rash
	Frecuentes	Sequedad cutánea, Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia,

		erupción por medicamentos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en extremidades, artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia
	Frecuentes	Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso, elevación de la aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, aumento de la creatinina sérica, aumento de alanina aminotransferasa

SK-SIDA:

A continuación se tabulan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, que han sido notificadas en ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA (tratados con doxorubicina liposomal pegilada 20 mg/m²), según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente, y según las categorías de frecuencia CIOMS III: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Moniliasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia, anemia, leucopenia
	Frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
Trastornos	Poco frecuentes	Confusión

psiquiátricos		
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Parestesia
Trastornos oculares	Frecuentes	Retinitis
Trastornos vasculares	Frecuentes	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Diarrea, estomatitis, vómitos, ulceración en la boca, dolor abdominal, glositis, constipación, náuseas y vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, rash
	Poco frecuentes	eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la infusión
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Pérdida de peso

Otras reacciones adversas observadas menos frecuentemente (< 5 %) incluyeron reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas. Después de la comercialización, se han notificado raramente casos de erupción bullosa.

Se han notificado frecuentemente (≥ 5 %) alteraciones significativas de las pruebas clínicas de laboratorio entre las que se incluyen incrementos en la fosfatasa alcalina, AST y bilirrubina; se creía que estas reacciones estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y no con doxorubicina. De forma menos frecuente (< 5 %) se han notificado disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el número de plaquetas. Raramente (< 1 %) se observó sepsis relacionada con leucopenia. Algunas de estas anomalías se pueden haber relacionado con la infección VIH subyacente y no con doxorubicina.

Todos los pacientes:

Firma: KARINA A. FLORES
 IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 11820 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.

Se ha notificado estomatitis en pacientes que recibieron infusiones continuas de doxorubicina clorhidrato convencional. Esta reacción se ha notificado de forma frecuente en pacientes que recibieron doxorubicina liposomal pegilada. La aparición de la reacción no impidió a los pacientes terminar el tratamiento y generalmente no requiere ajuste de la dosis, salvo en los casos en los que la estomatitis afecte la capacidad de comer del paciente. En este caso, el intervalo de dosis se puede ampliar 1-2 semanas o bien se puede reducir la dosis (ver POSOLOGÍA).

La terapia con doxorubicina a dosis acumuladas de por vida $> 450 \text{ mg/m}^2$ o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco está asociada con una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

La dosis recomendada de Doxopeg para los pacientes con SK-SIDA es de 20 mg/m^2 cada dos a tres semanas. La dosis acumulada a la que la cardiotoxicidad empezaría a ser preocupante en estos pacientes con SK-SIDA ($> 400 \text{ mg/m}^2$) requeriría más de 20 ciclos de terapia con Doxopeg durante 40 a 60 semanas.

En un análisis conjunto de pacientes que recibieron doxorubicina para el cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple, o SK asociado con SIDA, se notificó de forma poco frecuente arritmia ventricular, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, bloqueo de rama derecha, y fracción de eyección disminuida, y se notificó de forma rara bloqueo auriculoventricular, cianosis, y trastorno de conducción.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con doxorubicina.

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, doxorubicina se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de doxorubicina clorhidrato como una formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema) se debe detener inmediatamente la perfusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local.

No se debe administrar Doxopeg por vía intramuscular o subcutánea.

Farm. CARINA A. FLORES
IF-2020-17158900-APN-DCA#ANMAT
MONTI VERDE S.A.
14126

La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa raramente ha tenido lugar con la administración de doxorubicina.

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización de doxorubicina se tabulan a continuación. Las frecuencias se establecen de acuerdo con: (Muy frecuente $\geq 1/10$; Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$ incluyendo informes aislados.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy raras	Neoplasias orales secundarias ¹
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Tromboembolismo venoso, incluyendo tromboflebitis, trombosis venosa y embolismo pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Queratosis liquenoide
	Muy raras	Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION Y TRATAMIENTO:

La sobredosis aguda con doxorubicina empeora los efectos tóxicos de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

El tratamiento de la sobredosis aguda del paciente con mielosupresión grave consiste en la hospitalización, y el tratamiento con antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y el tratamiento sintomático de la mucositis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Los frascos ampolla sin abrir deben conservarse a temperaturas entre 2° C y 8° C.

Evitar la congelación. Después de la dilución con Solución de Dextrosa al 5% para Infusión Intravenosa, la solución diluida de doxorubicina debe utilizarse inmediatamente. El producto diluido que no va ser empleado de inmediato debe conservarse entre 2° C y 8° C durante no más de 24 horas. Los frascos ampolla utilizados parcialmente deben descartarse.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml.

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 25 ml.

Fecha de última revisión: 21 /feb/2020

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

M.M. 1150 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA
NACIÓN.**

CERTIFICADO NR. 50.582

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco, Fernando de La Mora, Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

FLORES, KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
MONTES VERDES S.A.

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16703410 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 07:34:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 07:33:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

DOXOPEG DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA Suspensión Inyectable Intravenosa 2 mg/ml

Industria Paraguaya
Archivada

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, 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.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es DOXOPEG y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar DOXOPEG
- 3- ¿Cómo usar DOXOPEG?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES DOXOPEG Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DOXOPEG es un agente antitumoral.

DOXOPEG contiene un medicamento capaz de interaccionar con las células, de tal modo que mata selectivamente las afectadas por el cáncer. La doxorubicina clorhidrato en DOXOPEG está encerrada en esferas diminutas llamadas liposomas pegilados que facilitan la salida del medicamento desde el flujo sanguíneo hasta el tejido canceroso antes que al tejido normal y sano.

DOXOPEG se utiliza para tratar el cáncer de mama en pacientes con riesgo de problemas cardíacos.

DOXOPEG también se utiliza para tratar el cáncer de ovario. Se utiliza para matar las células afectadas por el cáncer, disminuir el tamaño del tumor,

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

SECRETARÍA DE ESTADO
COMISIÓN TÉCNICA
DE FARMACIA
M.N. 17158-900-14128
MONTE VERDE S.A.

retrasar el crecimiento del tumor y aumentar su supervivencia.

DOXOPEG también se utiliza en combinación con otro medicamento, bortezomib, para el tratamiento de mieloma múltiple, un cáncer en la sangre, en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

DOXOPEG también se utiliza para producir una mejora del sarcoma de Kaposi, incluyendo aplanamiento, adelgazamiento e incluso disminución del cáncer. También pueden mejorar e incluso eliminarse otros síntomas del sarcoma de Kaposi, tales como la tumefacción alrededor del tumor.

2- ANTES DE USAR DOXOPEG

No use DOXOPEG

- Si es alérgico a doxorubicina clorhidrato, o a la soja, o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado:

Antes de empezar a usar DOXOPEG debe informar a su médico:

- Si está recibiendo algún tratamiento para una enfermedad cardíaca o hepática.
- Si es diabético, ya que DOXOPEG contiene azúcar y puede ser necesario un ajuste del tratamiento de su diabetes.
- Si tiene sarcoma de Kaposi y se le ha quitado el bazo.
- Si observa úlceras, decoloración o cualquier molestia en su boca.

Tenga en cuenta que:

DOXOPEG no se debe usar en niños y adolescentes, porque se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos con o sin receta, los suplementos vitamínicos o productos naturales.

También debe informar acerca de otros tratamientos antitumorales que esté recibiendo o haya recibido, ya que se tiene que tener especial cuidado con los tratamientos que reducen el número de glóbulos blancos, debido a que pueden causar una reducción aún mayor del número de glóbulos blancos. Si no está seguro de los tratamientos que ha recibido o de las enfermedades que ha padecido, coméntelo con su médico.

Si está embarazada o en período de lactancia debe consultar a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Dado que el principio activo en DOXOPEG (doxorubicina clorhidrato) puede provocar defectos de nacimiento, es importante que se ponga en contacto con su médico si cree que está embarazada.

Debe evitar quedar embarazada mientras usted o su pareja esté en tratamiento con DOXOPEG y durante los seis meses posteriores a interrumpir el tratamiento con DOXOPEG.

Dado que doxorubicina clorhidrato puede ser dañina para los lactantes, las mujeres deben suspender la lactancia natural antes de comenzar el tratamiento con DOXOPEG. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

No conduzca o maneje herramientas o máquinas si se siente cansado o soñoliento como consecuencia del tratamiento con DOXOPEG.

DOXOPEG contiene aceite de soja, por lo que no debe utilizar este medicamento en caso de alergia a la soja.

3- ¿CÓMO USAR DOXOPEG?

DOXOPEG es una formulación de características particulares. Por ello, no debe intercambiarse con otros medicamentos que también contengan doxorubicina clorhidrato.

¿Cuánto DOXOPEG se debe administrar?

Si se le está tratando por cáncer de mama o de ovario, se le administrará DOXOPEG a una dosis de 50 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y usted pueda tolerar el tratamiento.

Si está siendo tratado de mieloma múltiple, y ha recibido al menos un tratamiento previo, se le administrará DOXOPEG en una dosis de 30 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (medida basada en su altura y su peso) en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib e inmediatamente después de la infusión de bortezomib. Se repetirá la dosis siempre que responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.

Si se le está tratando por sarcoma de Kaposi, se le administrará DOXOPEG a una dosis de 20 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 2 a 3 semanas durante 2 - 3 meses, y luego tan frecuentemente como sea necesario para mantener la mejoría de su proceso.

¿Cómo se administra DOXOPEG?

Su médico le administrará DOXOPEG mediante un goteo (infusión) en una vena. Dependiendo de la dosis e indicación, esto puede durar desde 30 minutos a más de una hora (esto es, 90 minutos).

Si usó más DOXOPEG del que debe:

La sobredosificación aguda empeora los efectos adversos como las úlceras en la boca o disminuye el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. El tratamiento incluirá la administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas, uso de factores que estimulan la producción de glóbulos blancos y tratamiento sintomático de úlceras bucales.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Durante la infusión de DOXOPEG, pueden aparecer las siguientes reacciones: enrojecimiento de la cara,

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

- Dificultad para respirar,
- Dolor de cabeza,
- Escalofríos,
- Dolor de espalda,
- Opresión en el pecho y/o garganta,
- Dolor de garganta,
- Disminución o aumento de la presión arterial,
- Palpitaciones, hinchazón de la cara,
- Fiebre,
- Mareo,
- Náuseas,
- Indigestión,
- Picazón,
- Erupción cutánea y
- Sudoración.

En casos muy raros, se han dado mareos (convulsiones).
También puede darse escozor o hinchazón de la piel en el punto de inyección.

En caso de que el goteo le pique o duela cuando esté recibiendo una dosis de DOXOPEG dígaselo inmediatamente al médico.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si:

- La piel de sus manos y pies aparece enrojecida y le duele
- Su piel está enrojecida y le duele y/o si aparecen ampollas en alguna zona del cuerpo o en la boca
- Presenta cualquier problema cardíaco
- Presenta úlceras en la boca
- Tiene fiebre o presenta cualquier otro signo de infección
- Presenta una repentina dificultad para respirar o dolor agudo en el pecho que pueden empeorar si respira hondo o tose
- Presenta hinchazón, calor o flacidez en alguna zona de la pierna, a veces con dolor que empeora cuando está de pie o camina.

Otros efectos adversos:

En el espacio de tiempo entre infusiones, pueden ocurrir:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Enrojecimiento, inflamación y úlceras en palmas de manos y pies. Estos efectos se han visto frecuentemente, y algunas veces son graves. En casos graves, estos efectos pueden interferir con ciertas actividades diarias, y pueden durar hasta 4 semanas o más antes de solucionarse completamente. El médico puede retrasar el comienzo y/o reducir la dosis

IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT

del siguiente tratamiento (ver debajo, Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie).

- Úlceras o dolor en boca o garganta, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, pérdida de apetito, pérdida de peso.
- Disminución en el número de glóbulos blancos, que puede aumentar las posibilidades de infección. Disminución de los glóbulos rojos (anemia) puede provocar cansancio, y disminución de plaquetas en sangre puede aumentar el riesgo de sangrados. En raros casos, la disminución de glóbulos blancos puede llevar a una infección grave. Debido a los cambios potenciales en sus células sanguíneas es por lo que Ud. estará sometido a pruebas sanguíneas regulares.
- Algunos de estos efectos pueden estar relacionados con su enfermedad y no con DOXOPEG; sensación general de cansancio, debilidad, sensación de hormigueo o dolor de pies y manos
- Caída del cabello.

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

- Dolor de estómago
- Aftas orales (infección de hongos en la boca), úlceras en la nariz, sangrado de la nariz, herpes febril e inflamación de la lengua
- Durante el tratamiento con DOXOPEG los valores de laboratorio relacionados con la función hepática pueden aumentar o disminuir
- Somnolencia, mareo, desmayo
- Dolor de huesos
- Dolor en mamas
- Tensión muscular anormal, dolor muscular, calambres o hinchazón en las piernas
- Hinchazón general
- Inflamación de la retina (la capa del ojo que detecta la luz), aumento de la producción de lágrimas, visión borrosa
- Sensación de hormigueo o dolor en manos y pies
- Inflamación de los folículos pilosos, piel escamosa, inflamación o erupción de la piel, pigmentación anormal de la piel (coloración), y alteraciones en las uñas
- Problemas cardíacos, por ejemplo, latido del corazón irregular, vasos sanguíneos dilatados
- Fiebre, aumento de la temperatura o cualquier otro signo de infección que pueda estar relacionado con su enfermedad
- Dificultad en la respiración o tos

F. EST. KARINA A. FLORES
IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT
M.M. 2019 JUL 14 13:38
MONTI VERDE S.A.

- Deshidratación, pérdida de peso grave y debilidad muscular
- Niveles bajos de calcio, magnesio, potasio o sodio en sangre, niveles altos de potasio en sangre
- Esófago inflamado, membrana que recubre el estómago inflamada, dificultad para tragar, boca seca, flatulencia, encías inflamadas (gingivitis), cambio en el sentido del gusto
- inflamación de la vagina
- Dolor al orinar
- Si ha tenido previamente reacciones en la piel, esto es, dolor, enrojecimiento y sequedad de piel, durante el tratamiento con radioterapia, esto también le puede ocurrir con DOXOPEG
- Al administrar DOXOPEG y bortezomib en combinación se pueden producir: dolor en las articulaciones, disminución de la sensibilidad o sensibilidad anormal frente a los estímulos, inflamación de la córnea, enrojecimiento de los ojos, enrojecimiento del escroto.

Cuando DOXOPEG se utiliza como único medicamento, es menos probable que se produzcan algunos de estos efectos adversos, y algunos de ellos no se han producido nunca.

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

- Confusión
- Inflamación de las venas y formación de coágulos de sangre en las venas que pueden llevar al bloqueo del flujo de sangre hacia sus pulmones causando dificultad para respirar, dolor de pecho y palpitaciones
- Ritmo anormal del corazón, el latido del corazón se siente rápido o irregular (palpitaciones)
- Insuficiencia cardíaca, que puede producirle dificultad para respirar y puede provocar hinchazón de las piernas, paro cardíaca.

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

- Color azulado de la piel y mucosas causado por oxígeno bajo en la sangre;
- Zonas de piel engrosada.

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

- Reacciones cutáneas graves tales como descamación generalizada de la piel, ampollas así como erosión de la membrana mucosa (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica)
- Cuando se toma DOXOPEG durante un periodo largo de tiempo (más de

un año) puede aparecer cáncer de boca.

Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie:

- Poner a remojo las manos y/o pies en recipientes con agua fría cuando sea posible (por ejemplo, mientras ve la televisión, lee o escucha la radio)
- Mantener las manos y pies descubiertos (sin guantes, medias, etc.)
- Permanecer en lugares frescos
- Tomar baños de agua fría cuando hace calor
- Evitar el ejercicio enérgico que pueda causar trauma a los pies (por ejemplo, correr)
- Evitar la exposición de la piel al agua muy caliente (por ejemplo, jacuzzis, saunas)
- Evitar calzado que le quede estrecho o zapatos con tacos altos.

Piridoxina (Vitamina B6):

- La vitamina B6 está disponible sin receta
- Tome 50-150 mg al día empezando cuando aparezcan los primeros signos de enrojecimiento u hormigueo.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Los frascos ampolla sin abrir deben conservarse a temperaturas entre 2° C y 8° C.

Evitar la congelación. Después de la dilución con Solución de Dextrosa al 5% para Infusión Intravenosa, la solución diluida de doxorubicina debe utilizarse inmediatamente. El producto diluido que no va ser empleado de inmediato debe

conservarse entre 2° C y 8° C durante no más de 24 horas. Los frascos ampolla utilizados parcialmente deben descartarse.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada ml contiene: Doxorubicina Liposomal Pegilada 2,00 mg.
N (carbamoil-O metil-polietilenglicol 2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfatidil-etanolamina, sal sódica; Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada; Colesterol, Sulfato de Amonio, Sacarosa (Isotonicidad), Histidina, Agua para inyección c.s.p. Ácido clorhídrico (ajuste pH), Hidróxido de sodio (ajuste pH).

Cada envase contiene: 1 frasco ampolla de 10 ml.

Cada envase contiene: 1 frasco ampolla de 25 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 50.582

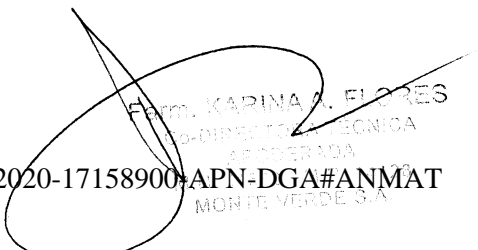
LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco, Fernando de La Mora, Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

Fecha de última revisión: 21 /feb /2020


FARM. KARINA A. FLORES
DIRECCIÓN TÉCNICA
APROBADA
IF-2020-17158900-APN-DGA#ANMAT
MONTE VERDE S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16703410 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 07:34:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.20 07:35:03 -03:00