



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 1 8 8 8

BUENOS AIRES, 26 ABR 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018778-08-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PANALAB S.A. ARGENTINA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

1 8 8 8

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

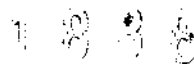
Por ello;



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°



Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DEXRAZOXANE PANALAB y nombre/s genérico/s DEXRAZOXANE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por PANALAB S.A. ARGENTINA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

1 8 8 8

CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-018778-08-6

DISPOSICIÓN N°:

1 8 8 8


DR. CARLOS GHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1 8 8 8

Nombre comercial: DEXRAZOXANE PANALAB

Nombre/s genérico/s: DEXRAZOXANE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES
(LABORATORIO IBC S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DEXRAZOXANE PANALAB.

Clasificación ATC: V03AF.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES
BAJO TERAPIA CITOTÓXICA CON REGÍMENES QUIMIOTERAPÉUTICOS
CONTENIENDO ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 500.0 mg. de DEXRAZOXANE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DEXRAZOXANE 500.0 mg.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO 0.15 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 50, 100, 500 FRASCO AMPOLLAS (SIENDO LAS ULTIMAS CUATRO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 50, 100, 500 FRASCO AMPOLLAS (SIENDO LAS ULTIMAS CUATRO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:



DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°

1 8 8 8


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6

7 8 8 8

Proyecto de Prospecto

DEXRAZOXANE PANALAB
DEXRAZOXANE 500 mg
Poivo liofilizado para administración IV

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada vial contiene:

Dexrazoxane	500 mg
Ácido clorhídrico	0.15 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente detoxificante para tratamientos antineoplásicos.

Código ATC: V03AF

INDICACIONES:

Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes bajo terapia citotóxica con regímenes quimioterápicos conteniendo antraciclinas.

FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA

Importantes evidencias sugieren que la cardiotoxicidad dosis-dependiente vinculada a la administración de Doxorubicina, es atribuible a la sobrecarga oxidativa producida por los radicales libres, inducidos por el complejo hierro-doxorubicina sobre el músculo cardíaco, que es susceptible a la acción lesiva de esos radicales.

Dexrazoxane es un análogo del EDTA (ácido etilendiaminotetracético), es hidrolizado y transformado en la miofibrilla cardíaca en otros compuestos, de anillos abiertos. Ambos compuestos ejercen un efecto quelante sobre los iones metálicos. La captación y sucesiva hidrólisis del Dexrazoxane de parte del miocardio. Protege de la cardiotoxicidad de la Doxorubicina a través de un efecto depurador de los iones metálicos. Esta acción previene la formación del complejo Fe^{3+} Doxorubicina y la consecuente liberación de radicales libres reactivos.

Como la cardiotoxicidad y las actividades antitumorales de doxorubicina están mediadas a través de diferente mecanismo, Dexrazoxane no afecta a la eficacia antitumoral de las antraciclinas.

FARMACOCINÉTICA

Después de la administración i.v., la cinética plasmática del Dexrazoxane sigue un modelo bicompartimental abierto. Los valores medio de tiempo medio alfa son de aproximadamente 15 minutos y los valores medios de tiempo medio beta, de aproximadamente 140 minutos. El volumen aparente de distribución es de 1,1kg. La distribución en los tejidos es rápida, apareciendo las concentraciones más altas del fármaco precursor inalterado y del producto de hidrólisis, en hígado y riñón, Dexrazoxane no penetra en el líquido cefalorraquídeo en cantidades clínicamente significativas.

La recuperación urinaria total de Dexrazoxane inalterado es del orden del 40%. El clearance del fármaco puede disminuir en los pacientes con bajo clearance de creatinina.

[Handwritten signature]

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M. H. 14.087
PANALAB S.A. ARGENTINA

[Handwritten signature]

1888



No se ha observado una unión significativa a las proteínas séricas, menos del 2% de Dexrazoxane se acopla a la misma.

CONTRAINDICACIONES:

Hipesensibilidad al Dexrazoxane

PRECAUCIONES:

Desde el momento que se ha comunicado la aparición de alteraciones de la función hepática después de dosis de Dexrazoxane que excedían 4-5 veces la dosis recomendada para su uso como cardioprotector, se recomienda que se realicen controles rutinarios de la función hepática en pacientes con trastornos conocidos de la misma.

Dado que una insuficiencia renal puede reducir la fracción de eliminación de Dexrazoxane, los pacientes con función renal comprometida deberían ser vigilados en relación a la toxicidad hematológica. Como otros fármacos citotóxicos, Dexrazoxane se debe administrar bajo la dirección de médicos con experiencia en la quimioterapia oncológica.

Se ha informado sobre reacciones en la piel tras el contacto con Dexrazoxane. Se deben tomar precauciones en la manipulación y preparación del polvo y la solución. Se recomienda el uso de guantes. Si el polvo o la solución de Dexrazoxane entran en contacto con la piel o las mucosas, lavar inmediatamente con agua el área afectada.

PRECAUCIONES ESPECIALES:

DEXRAZOXANE PANALAB solamente se debe administrar a pacientes sometidos a terapia citotóxica con regímenes quimioterápicos conteniendo doxorubicina.

Se debe realizar un control hematológico regular, particularmente durante los dos primeros ciclos de la terapia. La leucopenia y la trombocitopenia revierten rápidamente cuando se interrumpe la terapia.

Preasegurar que se ejerce al máximo efecto cardioprotector, es esencial que el tratamiento con DEXRAZOXANE PANALAB se inicie al mismo tiempo que la administración de la primera dosis de doxorubicina.

La posible aparición de neutropenia y trombocitopenia debe ser vigilada, En caso que la neutropenia o plaquetopenia induzcan a modificar las dosis del citostático antraciclínico (doxorubicina), deberá evaluarse nuevamente el riesgo/beneficio de la aplicación de DEXRAZOXANE PANALAB, o en su defecto, suspender la administración del mismo.

INTERACCIONES:

Dexrazoxane puede potenciar la toxicidad inducida por quimioterapia o radiación, requiriendo un control cuidadoso de los parámetros hematológicos durante los durante los dos primeros ciclos del tratamiento. No se conoce incompatibilidades con otros fármacos o materiales. Sin embargo el Dexrazoxane, no se debe mezclar con otros fármacos durante la infusión.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS:

Se ha demostrado que Dexrazoxane posee actividad mutagénica. El potencial carcinogénico de Dexrazoxane no se ha investigado. No se han informado tumores secundarios después de la terapia con Dexrazoxane. Sin embargo, se ha informado que ICRF-159; la forma racémica de Dexrazoxane, se asocia con el desarrollo de tumores secundarios después de la administración durante un período de tiempo prolongado.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

No existe ninguna información concluyente acerca de si Dexrazoxane puede afectar la fertilidad humana, o si posee un potencial teratogénico.

GABRIELA PALMA
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.M.
PANALAB S.A. ANTOCOSTA



Sin embargo, datos experimentales sugieren que Dexrazoxane puede afectar al feto por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas ni durante el amamantamiento.

No debe administrarse DEXRAZOXANE PANALAB a personas en edad fértil que no utilicen un método contraceptivo eficaz.

EFFECTOS COLATERALES:

A las dosis recomendadas para la cardioprotección, no se ha observado que Dexrazoxane aumente la incidencia o gravedad de los signos clínicos de toxicidad de un régimen quimioterápico Standard consistente en 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida, con la excepción de una pequeña pero definida acentuación de la leucopenia y trombocitopenia, no inferior a 3.000 a 4.000 y a 100.000 150.000 plaquetas.

A dosis mucho más elevadas (4500mgm²), Máxima Dosis tolerada (MDT), se ha observado leucopenia pasajera de leve a moderada, trombocitopenia transitoria leve, náuseas, vómitos, alopecia y elevaciones transitorias en los valores de la función hepática.

Otras toxicidades informadas con dosis de Dexrazoxane a nivel de MDT fueron malestar, febrícula, clearance renal incrementado de hierro y cinc, anemia, alteraciones de la coagulación, elevación transitoria de los niveles de triglicéridos y amilasa en suero y un descenso transitorio de la calcemia.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

DEXRAZOXANE PANALAB se administra por infusión i.v. corta durante 15 minutos, aproximadamente, media hora antes de la administración de doxorubicina, a una dosis de 20 veces superior a la dosis de doxorubicina. Se recomienda que DEXRAZOXANE PANALAB, se administre a una dosis de 1000mg/m² cuando se utilice el régimen de dosificación normalmente utilizado para doxorubicina: 50mg/m², cada 21 días.

Doxorubicina mg/m ²	Dexrazoxane mg/m ²	Relación dosis
20	400	1:20
30	600	1:20
40	800	1:20
50	1000	1:20
>50	1000	1:10/1:20

El tratamiento con Dexrazoxane se debe iniciar simultáneamente con la primera dosis de doxorubicina y debe repetirse cada vez que se administre la doxorubicina.

No existen recomendaciones especiales de dosificación para las personas de edad avanzada. No está establecida la seguridad y eficacia de Dexrazoxane en niños.

Para reconstituir el contenido de cada frasco ampolla, debe disolverse en 25,0 ml de agua estéril. El contenido del frasco ampolla se disolverá en pocos minutos con agitación suave. La solución resultante tiene un pH de aproximadamente 1,6.

Para evitar el riesgo de tromboflebitis en el punto de inyección, no debe infundirse Dexrazoxane sin dilución posterior.

Los contenidos del número apropiado de frascos ampolla se debe mezclar asépticamente y diluir hasta un volumen de 400-500ml con solución Ringer lactato o solución de lactato de sodio 0.16M USP:

DEXRAZOXANE PANALAB no contiene ningún conservante antimicrobiano y se debe administrar dentro de las 4 horas posteriores a la reconstitución.

GABRIELA PALMA
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
M.H. 14207
PANALAB S.A. ARGENTINA

NOTA: Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si existen partículas y decoloración previamente a la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA LA CONDUCCION Y EL USO DE MÁQUINAS:

Es improbable que Dexrazoxane afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas, no se ha observado que tenga ningún efecto sobre el sistema nervioso central.

SOBREDOSIS:

Los signos y síntomas de sobredosis probablemente consisten en leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, reacciones cutáneas y alopecia.

No existe ningún antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

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/ 247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

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

CONSERVACIÓN:

Almacenar el producto liofilizado por debajo de 25°C.

Proteger de la luz y humedad.

La solución reconstituida es estable durante 4 horas. Sin embargo, se recomienda que se almacene protegiéndola de la luz, a 2-8 °C, y que se utilice dentro de las 4 horas. Cualquier solución no utilizada debe descartarse. Puesto que DEXRAZOXANE PANALAB no contiene ningún conservador antimicrobiano, se recomienda iniciar la administración de la solución inmediatamente después de la reconstitución.

DEXRAZOXANE PANALAB NO ESTÁ INDICADO PARA PREVENIR OTRAS TOXICIDADES DE LA DOXORUBICINA FUERA DE LA CARDÍACA, NI LA CARDIOTOXICIDAD PRODUCIDA POR OTROS AGENTES ANTITUMORALES.

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

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1/2/3/4/5/6/10/50/100/500 frascos ampolla, siendo los últimos 4 para uso exclusivo hospitalario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Laboratorio Panalab S.A. Argentina

Famatina 3415, Ciudad Autónoma de Buenos Aires C14731OK. Tel: 4117-7700

Elaborado en Chivilcoy 304 / Bogotá 3921/25 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: María Gabriela Palma – Farmacéutica

Fecha de Última Revisión:/..../....



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-018778-08-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1 8 8 8 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por PANALAB S.A. ARGENTINA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DEXRAZOXANE PANALAB

Nombre/s genérico/s: DEXRAZOXANE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOGOTA 3921/25, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO IBC S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DEXRAZOXANE PANALAB.

Clasificación ATC: V03AF.

Indicación/es autorizada/s: PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES
BAJO TERAPIA CITOTOXICA CON REGIMENES QUIMIOTERAPICOS



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

CONTENIENDO ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 500.0 mg. de DEXRAZOXANE.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DEXRAZOXANE 500.0 mg.

Excipientes: ACIDO CLORHIDRICO 0.15 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 50, 100, 500 FRASCO AMPOLLAS (SIENDO LAS ULTIMAS CUATRO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 50, 100, 500 FRASCO AMPOLLAS (SIENDO LAS ULTIMAS CUATRO DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a PANALAB S.A. ARGENTINA el Certificado N° **55515** en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **26 ABR 2010** de ____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1888


DR. CARLOS CHILE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.