



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-009482-16-6

VISTO el Expediente n° 1-0047-0000-009482-16-6 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A., solicita se autorizase una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada RONTAFOR / LEUCOVORINA CALCICA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado n° 40.465.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/94, 150/92 y sus modificatorios N° 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 5° del Decreto N° 150/92 modificado por los Decretos N° 1890/92 y 177/93 y las Reglamentaciones adjuntas N° 470/92 y 268/92.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional 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**

D I S P O N E:

ARTICULO 1°. – Autorizase a la firma GOBBI NOVAG S.A. la nueva concentración de LEUCOVORINA (COMO LEUCOVORINA CALCICA) 50 mg/5 ml, en la forma farmacéutica: SOLUCION

INYECTABLE, para la especialidad medicinal que se denominara RONTAFOR; cuya composición de excipientes será: CLORURO DE SODIO 40 mg, HIDROXIDO DE SODIO 1 mg, ACIDO CLORHIDRICO c.s.p. pH 6,5 – 8,5, AGUA PARA INYECTABLES c.s.p. 5 ml; a expendirse en AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I AMBAR DE 5 ml; en envases que contienen 1,5,10,25,50 y 100 AMPOLLAS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO; efectuándose la elaboración completa en el establecimiento GOBBI NOVAG S.A. (Fabián Onsari 486/498, Localidad de Wilde, Partido de Avellaneda, Provincia de Buenos Aires); con la condición de expendio de venta BAJO RECETA ARCHIVADA y un periodo de vida útil de VENTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C.

ARTICULO 2º. – Aceptase los rótulos primarios según GEDO n° IF-2019-42151898-APN-DERM#ANMAT, rotulos secundarios según GEDO N° IF-2019-42151723-APN-DERM#ANMAT, prospectos según GEDO N° IF-2019-42152049-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente según GEDO N° IF-2019-42152193-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.465 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 4º.- Inscribese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades medicinales.

ARTICULO 5º.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición junto con los proyectos de rótulos, prospectos e información Técnica a sus efectos. Cumplido,archivese.

Expediente N° 1-0047-0000-009482-16-6

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.17 12:16:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.17 12:17:00 -0300'



GOBBI NOVAG S.A.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO:

<p>RONTAFOR LEUCOVORINA 50 mg / 5 ml Solución Inyectable de Administración IV/IM Conservar entre 2 y 8 °C Certificado N° 40.465 GOBBI NOVAG S.A.</p>	
Lote:	Vencimiento:


MARTÍN ESCA DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M. I. N. S. - S. A. S. 1.102
P. O. B. 11.000.000.000



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 9482-16-6 ROTULO PRIMARIO producto RONTAFOR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:21 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:22 -0300'

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO:

RONTAFOR
LEUCOVORINA 50 mg / 5 ml
Solución Inyectable
Vía de Administración IV-IM

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada ampolla de 5 ml contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	50 mg
Cloruro de sodio	40 mg
Hidróxido de sodio	1 mg
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 6,5 – 8,5
Agua para Inyectables c.s.p.	5,0 ml

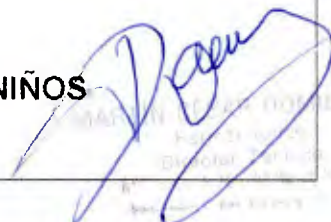
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Ver prospecto adjunto.

USO: Ampolla de uso único para administración parenteral IV/IM.

CONSERVACION: Conservar entre 2 y 8 °C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION: 1 (5, 10, 25, 50 y 100) ampolla(s) que contienen 50 mg/ 5 ml de Leucovorina.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS





GOBBI NOVAG S.A.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA
MÉDICA.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.465

Director Técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico M.N. N° 15.020

Gobbi Novag S.A. - Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:

MARTÍN DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. N° 15.020
San Martín de los Andes, 1992



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 9482-16-6 ROTULO SECUNDARIO producto RONTAFOR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:01 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:02 -0300'



GOBBI NOVAG S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

RONTAFOR

LEUCOVORINA 50 mg/5 ml

Solución Inyectable de Administración IV-IM

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla de 5 ml contiene:

Leucovorina (como leucovorina cálcica)	50 mg
Cloruro de sodio	40 mg
Hidróxido de sodio	1 mg
Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH 6,5 – 8,5
Agua para inyectables c.s.p.	5,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antídoto de los antagonistas del ácido fólico, modulador antineoplásico, antianémico

Agente detoxificante para tratamientos antineoplásicos.

Código ATC: V03AF03

INDICACIONES

Antídoto de antagonistas del Acido Fólico

RONTAFOR está indicado para atenuar la toxicidad y contrarrestar los efectos de la eliminación disminuida del metotrexato y sobredosis accidentales de antagonistas del ácido fólico. (ej. trimetrexato, trimetoprima, pirimetamina).

Además, RONTAFOR está indicado para el tratamiento de rescate asociado al metotrexato en altas dosis en el tratamiento del osteosarcoma.

Anemia Megaloblástica debida a deficiencia de Ácido Fólico

MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Instituto Nacional de Medicamentos
Departamento Técnico
Buenos Aires, Argentina



GOBBI NOVAG S.A.

RONTAFOR está indicado en el tratamiento de las anemias megaloblásticas debido a deficiencia del ácido Fólico, cuando la terapia por vía oral no es factible.

Cáncer Colorrectal Avanzado

RONTAFOR Está indicado también, en combinación con el 5-fluorouracilo para prolongar la sobrevida en el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

RONTAFOR no debe mezclarse con el 5-fluorouracilo en la misma infusión, porque puede precipitar el principio activo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

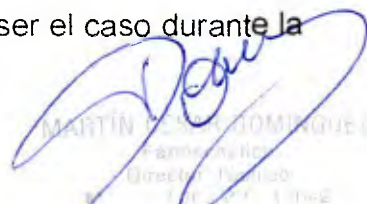
Acción Farmacológica

Farmacodinamia:

La leucovorina (ácido folínico) se utiliza con frecuencia para disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas de folato, como el metotrexato. La leucovorina y los antagonistas de folato comparten el mismo sistema de transporte de membrana y compiten por el transporte de las células, estimulando el flujo de antagonistas de folatos. También protege a las células de los efectos del antagonista de folatos mediante la reposición del depósito reducido de folatos. Leucovorina sirve como una fuente pre-reducida de folato H4; puede por tanto eludir el bloqueo de antagonistas de folatos y proporcionar una fuente para las distintas formas de coenzimas del ácido fólico.

La leucovorina se utiliza también frecuentemente en la modulación bioquímica de fluoropiridina (5-FU) para aumentar su actividad citotóxica. El 5-FU inhibe la timidilato sintasa (TS), una enzima clave involucrada en la biosíntesis de pirimidina, y leucovorina potencia la inhibición de la TS aumentando el depósito intracelular de folatos, y estabilizando por tanto el complejo 5FU-TS y aumentando la actividad.

Finalmente la leucovorina intravenosa puede ser administrada para la prevención y tratamiento de la deficiencia de folatos cuando no puede ser corregida por la administración del ácido fólico mediante vía oral. Este puede ser el caso durante la


MARTÍN DOMÍNGUEZ
Farmacólogo
Director Técnico
Instituto Nacional de Medicamentos



GOBBI NOVAG S.A.

nutrición parenteral total y los trastornos severos de malabsorción. También está indicada para el tratamiento de las anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de ácido fólico, cuando no es posible la administración oral.

Propiedades Farmacocinéticas

Leucovorina cálcica es un racemato donde la forma L-5-formil-tetrahidrofolato (L-5-formil-THF), es el enantiómero activo.

El metabolito mayor del ácido folínico es el ácido 5-metil-tetrahidrofólico (5-metil-THF), es el enantiómero activo.

Distribución

No se conoce el volumen de distribución del ácido folínico. Los niveles séricos máximos se alcanzan 10 minutos después de la administración intravenosa.

El área bajo la curva (AUC) para el L-5-formil-THF y 5-metil-THF fue $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l y 129 ± 112 mg.min/l, respectivamente, luego de la administración de una dosis de 25 mg. El isómero-D inactivo se presenta en una mayor concentración que el L-5-formil-tetrahidrofolato.

Eliminación

La semivida de eliminación es 32-35 minutos para la forma-L activa y 352-485 minutos para la forma-D inactiva, respectivamente.

La semivida terminal total de los metabolitos activos es de unas 6 horas (después de la administración intravenosa e intramuscular).

Excreción

80-90% con la orina (metabolitos 5- y 10-formil-tetrahidrofolatos inactivos), 5-8% con las heces.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

RONTAFOR debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa o intramuscular. En caso de administración intravenosa, no deben inyectarse más de 160 mg de leucovorina por minuto debido al contenido de calcio en la solución.

Uso en el tratamiento de rescate en la terapia con metotrexato

MARTÍN FELIX DOMÍNGUEZ
Director General
Instituto Nacional de Medicina
Buenos Aires, Argentina



GOBBI NOVAG S.A.

Como el régimen de dosificación para el rescate con leucovorina depende ampliamente de la posología y método de administración de dosis intermedias o altas de metotrexato, el protocolo de metotrexato dictaminará el régimen de dosis de rescate con leucovorina. Por tanto, es mejor referirse al protocolo aplicado de metotrexato de dosis intermedias o altas, en lo que respecta a la posología y método de administración de leucovorina.

Las siguientes pautas pueden servir para ilustrar los regímenes utilizados en adultos, ancianos y niños:


El rescate con leucovorina tiene que realizarse mediante administración parenteral en pacientes con síndromes de malabsorción u otros trastornos gastrointestinales cuando la absorción enteral no esté asegurada.

El rescate con leucovorina es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m^2 de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de $100 \text{ mg} - 500 \text{ mg/m}^2$.

La dosis y duración del rescate con leucovorina depende en primer lugar del tipo y la dosis de la terapia con metotrexato, de la aparición de síntomas de toxicidad, y de la capacidad de excreción individual para el metotrexato. Se sugiere que la primera dosis de leucovorina sea de 15 mg ($6 - 12 \text{ mg/m}^2$) administrándose en un período de $12 - 24 \text{ hs}$ (24 horas como máximo) después del inicio de la perfusión de metotrexato. La misma dosis se administra cada 6 horas a lo largo de un período de 72 horas. Después de varias dosis por vía parenteral, puede cambiarse el tratamiento a la forma oral.

Además de la administración de leucovorina, las medidas para asegurar una pronta excreción del metotrexato (mantenimiento de un elevado rendimiento urinario y alcalización de la orina) son parte integral del tratamiento de rescate con leucovorina. La función renal debe ser monitorizada mediante medidas diarias de la creatinina sérica.

48 horas después del inicio de la perfusión del metotrexato, debe medirse el nivel residual del mismo. Si el nivel residual de metotrexato es $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, se sugiere adaptar las dosis de leucovorina de acuerdo a la siguiente tabla:


MARTIN CESAR DOMINGUEZ
Farmacólogo
Dirección Técnica
INM
Buenos Aires, Argentina



GOBBI NOVAG S.A.

Nivel sanguíneo residual de metotrexato 48 horas después del inicio de la administración de metotrexato	Leucovorina adicional a administrarse cada 6 horas durante 48 horas o hasta que los niveles de metotrexato estén por debajo de 0,05 $\mu\text{mol/l}$
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

Uso en combinación con 5-Fluorouracilo en terapia citotóxica

Se utilizan diferentes regímenes y diferentes dosis, sin que se haya demostrado que ninguna de ellas sea la óptima.

Los siguientes regímenes han sido utilizados en adultos y ancianos en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastático, y se proporcionan como ejemplos. No hay datos sobre la utilización de estas combinaciones en niños:

Pauta bimensual: 200 mg/m^2 de leucovorina administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de 400 mg/m^2 de 5-FU en bolo y una perfusión a las 22 horas de 5-FU (600 mg/m^2) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Pauta semanal: 20 mg/m^2 de leucovorina administrados por inyección intravenosa en bolo o 200 – 500 mg/m^2 por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 500 mg/m^2 de 5-FU por inyección intravenosa en bolo en la mitad o al final de la perfusión de leucovorina.

Pauta mensual: 20 mg/m^2 de leucovorina administrados mediante inyección intravenosa en bolo, o 200 – 500 mg/m^2 por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas seguida de 425 o 370 mg/m^2 de 5-FU como inyección intravenosa en bolo durante 5 días consecutivos.

Para la terapia de combinación con 5-fluorouracilo, la modificación de la dosis de 5-fluorouracilo y el intervalo libre de tratamiento puede ser necesaria dependiendo de la condición del paciente, respuesta clínica y toxicidad limitante de la dosis. No se requiere una reducción de la dosis de leucovorina.

MARTÍN E. DOMÍNGUEZ
FOLIO N° 766
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y FORENSE



GOBBI NOVAG S.A.

La decisión sobre el número de ciclos repetidos utilizados se deja a criterio del médico.

Uso como antídoto para antagonistas del ácido fólico

Toxicidad de trimetrexato:

Prevención: Leucovorina debe ser administrada cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. Leucovorina puede ser administrada por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/ m² durante 5 a 10 minutos cada 6 horas hasta una dosis diaria total de 80 mg/ m², las dosis diarias de leucovorina deben ajustarse dependiendo de la toxicidad hematológica del trimetrexato.

Sobredosis: (posiblemente con dosis de trimetrexato superiores a 90 mg/ m² sin administración concomitante de leucovorina): después de interrumpir el trimetrexato, 40 mg/ m² IV de leucovorina cada 6 horas durante 3 días.

Toxicidad de trimetoprima:

Después de interrumpir la trimetoprima, administrar 3 – 10 mg/día de leucovorina hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.

Pirimetamina:

En caso de administración de altas dosis de pirimetamina o de tratamiento prolongado con dosis bajas, deben administrarse simultáneamente de 5 a 10 mg/día de leucovorina basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a leucovorina o a cualquiera de los excipientes de RONTAFOR.

MARCELO ROMÍNGUEZ
FOLIO N° 367



GOBBI NOVAG S.A.

- Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a deficiencia de vitamina B12.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

RONTAFOR solo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa y no debe administrarse por vía intratecal.

General:

Leucovorina solo debe usarse con metotrexato o 5-fluorouracilo bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos cancerígenos.

El tratamiento con leucovorina puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas resultantes de la deficiencia en vitamina B12.

Muchos productos medicinales citotóxicos – inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN – conducen a una macrocitos (hidroxicarbamida, citarabina, mecaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitos no debe tratarse con leucovorina.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoina, primidona y succinamidas, existe un riesgo aumentado en la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos anti-epilépticos. Se recomienda la monitorización clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos anti-epilépticos durante la administración de leucovorina y después de la discontinuación. (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Leucovorina – 5-fluorouracilo:

Leucovorina puede aumentar el riesgo de toxicidad del 5-fluorouracilo, particularmente en ancianos y enfermos debilitados. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, que pueden ser limitantes de la dosis. Cuando leucovorina y 5-fluorouracilo se utilizan en combinación, en caso de toxicidad, la dosis de 5-fluorouracilo debe reducirse más que cuando 5-fluorouracilo se utiliza solo.



GOBBI NOVAG S.A.

El tratamiento combinado de 5-fluorouracilo no debe ser iniciado ni mantenido en pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal, independientemente de la severidad, hasta que todos estos síntomas hayan desaparecido por completo.

Como la diarrea puede ser una señal de toxicidad gastrointestinal, los pacientes que presenten diarrea deben ser cuidadosamente monitorizados hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente, ya que puede producirse un rápido deterioro clínico que produzca la muerte. Si se presenta diarrea o estomatitis, se recomienda reducir la dosis de 5-FU hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Especialmente los pacientes ancianos y los pacientes con un equilibrio físico debilitado debido a su enfermedad tienen una mayor tendencia a estas toxicidades. Por tanto, debe ponerse especial cuidado cuando se trate a estos pacientes.

En pacientes ancianos y pacientes que han seguido radioterapia preliminar, se recomienda empezar con una dosis reducida de 5-fluorouracilo.

Leucovorina no debe mezclarse con 5-fluorouracilo en la misma inyección o infusión IV.

Deben monitorizarse los niveles de calcio en pacientes que reciben un tratamiento combinado de 5-fluorouracilo/leucovorina y debería proporcionarse un suplemento de calcio si los niveles de calcio están bajos.

Leucovorina – metotrexato:

Leucovorina no tiene efecto sobre la toxicidad hematológica del metotrexato como la nefrotoxicidad resultante del metotrexato y/o precipitación del metabolito en el riñón. Los pacientes que experimentan una eliminación temprana del metotrexato tienen una mayor probabilidad de desarrollar un fallo renal reversible y todas las toxicidades asociadas con el metotrexato. La presencia de insuficiencia renal preexistente o inducida por metotrexato está asociada potencialmente con la excreción retrasada de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis mayores o de un uso más prolongado de leucovorina.



GOBBI NOVAG S.A.



Deben evitarse dosis excesivas de leucovorina, ya que esto puede desequilibrar la actividad antitumoral del metotrexato, especialmente en tumores del SNC cuando leucovorina se acumula después de tratamientos repetidos.

La resistencia al metotrexato como resultado de un transporte de membrana disminuido implica también resistencia al rescate con leucovorina ya que ambos comparten el mismo sistema de transporte.

Una sobredosis accidental causada por un antagonista de folatos como el metotrexato debe tratarse como una emergencia médica. Cuando el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el rescate de leucovorina aumenta, disminuye la efectividad de leucovorina en contrarrestar la toxicidad.

Cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidad clínica, siempre debe considerarse la posibilidad de que el paciente esté tomando otras medicaciones que interaccionen con el metotrexato (por ejemplo medicaciones que puedan interferir con la eliminación de metotrexato o unión a la albumina sérica)

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando leucovorina se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente.

Leucovorina puede disminuir el efecto de las sustancias anti-epilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinamidas, por lo que podría verse aumentada la frecuencia de ataques (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de fármacos anticonvulsivantes de inductores enzimáticos a causa de que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores)

La administración concomitante de leucovorina con 5-fluorouracilo ha demostrado aumentar la eficacia y toxicidad del 5-fluorouracilo.

Embarazo

MARTÍN ALBERTO BARRINGUEE
FOLIO N° 770



GOBBI NOVAG S.A.

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia. No se han realizado estudios formales con leucovorina sobre la toxicidad reproductiva en animales. No hay indicios de que leucovorina induzca efectos dañinos si se administra durante el embarazo. Durante el embarazo, metotrexato solo debería administrarse con indicaciones estrictas, donde deben sopesarse los beneficios que el fármaco supone para la madre frente a los posibles riesgos para el feto. Si durante el embarazo o período de lactancia debiera realizarse un tratamiento con metotrexato u otros antagonistas de folatos, no se describen limitaciones respecto al uso de leucovorina cuando la misma se administra con el fin de disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos. El uso de 5-fluorouracilo está contraindicado durante el embarazo y período de lactancia; por tanto, el uso combinado de leucovorina con 5-fluorouracilo también está contraindicado durante el embarazo y período de lactancia.

Lactancia

Se desconoce si leucovorina se excreta en la leche materna. Leucovorina puede utilizarse durante la lactancia cuando se considere necesario acorde a las indicaciones terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No hay evidencia de que leucovorina tenga efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos del sistema inmune: Muy raros (<0,01%): reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas y urticaria. Trastornos psiquiátricos: Raros (0,01 – 0,1%): insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas. Trastornos neurológicos: Raros (0,01 – 0,1%): aumento en la frecuencia de ataques epilépticos. Trastornos generales y condiciones en los lugares de



GOBBI NOVAG S.A.



administración: Poco frecuentes (0,1 – 1%) se ha observado fiebre después de la administración de leucovorina.

En combinación con 5-fluorouracilo: Generalmente, el perfil de seguridad depende del régimen aplicado de 5-fluorouracilo debido al aumento de la toxicidad inducida por 5-fluorouracilo.

Reacciones adversas más comúnmente notificadas según periodicidad de pauta terapéutica:

Régimen mensual: Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes (>10%): vómitos y náuseas. Trastornos generales y condiciones en los lugares de administración: Muy frecuentes (>10%): toxicidad de la mucosa (severa). No hay incremento de otras toxicidades inducidas por 5-fluorouracilo (ejemplo: neurotoxicidad).

Régimen semanal: Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes (>10%): diarrea con grados mayores de toxicidad, y deshidratación, que resultan en admisión hospitalaria para el tratamiento e incluso la muerte.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han reportado secuelas en pacientes que hayan recibido significativamente más leucovorina que la dosis recomendada. Sin embargo, cantidades excesivas de leucovorina pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

Si se produce sobredosis de la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorina deben seguirse las instrucciones convencionales de sobredosificación con 5-FU.

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

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: Tel. (011) 4943-1455



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 9482-16-6 PROSPECTO producto RONTAFOR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:37 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:38 -0300'



GOBBI NOVAG S.A.



**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
RONTAFOR
LEUCOVORINA 50 mg/5 ml
Solución Inyectable de Administración IV-IM**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

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

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto

1. Qué es RONTAFOR y para qué se utiliza
2. Antes de usar RONTAFOR
3. Cómo usar RONTAFOR
4. Posibles efectos indeseables
5. Cómo guardar RONTAFOR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Que es RONTAFOR y para qué se utiliza

RONTAFOR es un antídoto, los antídotos previenen el daño causado por otras sustancias.

MARTÍN JOSAFÉ DOMÍNGUEZ
FARMACÉUTICO
Médico de Farmacia



GOBBI NOVAG S.A.



RONTAFOR se administra mediante una inyección o perfusión por su médico.

RONTAFOR se utiliza para ayudar a prevenir los efectos adversos del tratamiento o de la sobredosis con el medicamento metotrexato cuando se utiliza en dosis altas.

RONTAFOR también se utiliza en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo para el tratamiento de cáncer de colon, siempre que sea supervisado por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia para el cáncer.

Además RONTAFOR puede utilizarse para prevenir o tratar anemias debidas a deficiencia de ácido fólico, cuando no sea posible administrar comprimidos de ácido fólico.

2. Antes de usar RONTAFOR

La leucovorina debe administrarse tan pronto como sea posible en los casos de sobredosis accidental de los antagonistas del ácido fólico.

El RONTAFOR no debe mezclarse con el 5-fluorouracilo en la misma infusión, porque puede precipitar el principio activo.

No utilice RONTAFOR:

- Si es alérgico (hipersensible) a la leucovorina cálcica o a cualquiera de los componentes de RONTAFOR. (ver sección 6. Contenido del envase e información adicional)
- Si padece anemia debido a falta de vitamina B₁₂ (por ejemplo anemia perniciosa)
- Para el tratamiento de otras anemias megaloblásticas secundarias por carencia de vitamina B₁₂
- Simultáneamente con un antagonista del ácido fólico, salvo en las indicaciones mencionadas.

Utilice RONTAFOR con precaución:

- si se produce diarrea o mucositis durante el uso de RONTAFOR en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo su médico puede decidir disminuir la dosis de 5-fluorouracilo o interrumpir el tratamiento. Los pacientes ancianos y debilitados son más susceptibles a estos efectos adversos.

MARTÍN C. DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director General
Instituto Nacional de Medicamentos



GOBBI NOVAG S.A.



- si usted está siendo simultáneamente tratado con metotrexato: RONTAFOR no se debe administrar junto con metotrexato, porque es capaz de contrarrestar los efectos de metotrexato totalmente. Por lo tanto, RONTAFOR debe siempre ser administrado varias horas después del tratamiento con metotrexato (ver sección 3. "Como usar RONTAFOR").
- si usted ha sido tratado con radioterapia antes, y recibe RONTAFOR en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo; su médico le reducirá la dosis de 5-fluorouracilo.
- si usted recibe RONTAFOR en combinación con el medicamento 5-fluorouracilo y su médico nota que la cantidad de calcio en su sangre ha disminuido; su médico le prescribirá calcio extra.
- si usted toma ciertos antiepilépticos; se pueden producir de forma más frecuente convulsiones epilépticas (ver también el párrafo "Toma de otros medicamentos" y la sección 4. "Posibles efectos indeseables").
- si usted toma o se le administran ciertos medicamentos para el tratamiento del cáncer, como hidoxicarbamida, citarabina, mercaptopurina y tioguanina. Estos medicamentos pueden producir un trastorno de la sangre (macrocitosis) que no se debe tratar con RONTAFOR.
- si sus riñones no funcionan bien y se le administra RONTAFOR en combinación con metotrexato; su médico puede decidir aumentar la dosis de RONTAFOR o prescribir que lo utilice más tiempo.

Toma de otros medicamentos:

Los siguientes comentarios se pueden aplicar también a medicamentos que haya tomado o se le administraron en el pasado o vaya a tomar o se le administren en el futuro cercano.

Note que el nombre de los medicamentos mencionados en este apartado pueden serle conocidos por un nombre diferente, por ej la marca comercial. En esta sección solo se menciona el nombre del principio activo y no la marca comercial. Por lo tanto, compruebe en el embalaje y en el prospecto, cuál es el principio activo del medicamento que usted toma o ha tomado en el pasado cercano.

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Inspector Técnico
C.R. 1071-111-11002
Teléfono: 80934966 - 30151



GOBBI NOVAG S.A.



A veces los productos (medicamentos) que son administrados o tomados de forma concomitante pueden influir en el efecto del otro y/o en los efectos adversos o indeseables. Esto se llama una interacción.

En el caso de uso de RONTAFOR, una interacción puede ocurrir durante el uso concomitante de la solución inyectable y:

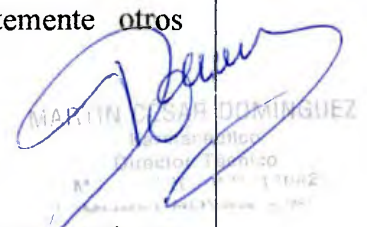
- 5-fluorouracilo (un medicamento contra ciertas formas de cáncer). El efecto y los efectos adversos de 5-fluorouracilo están aumentados. RONTAFOR y 5-fluorouracilo son a menudo administrados en combinación de forma intencionada. Sin embargo, también están aumentados los efectos adversos no deseados.
- antagonistas de ácido fólico como cotrimoxazol, pirimetamina o metotrexato. El efecto del antagonista de ácido fólico puede o bien reducirse o ser completamente neutralizado. RONTAFOR y metotrexato se administran con frecuencia en combinación de forma intencionada.
- fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas (medicinas contra la epilepsia). El efecto de estos medicamentos puede estar disminuido, lo que puede producir convulsiones epilépticas.

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y Lactancia

Se desconocen los efectos de leucovorina sobre el feto. RONTAFOR solo puede ser administrado durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Esto se decidirá por su médico. Este consejo también es aplicable cuando RONTAFOR se administra en combinación con metotrexato. La administración de RONTAFOR en combinación con 5-fluorouracilo durante el embarazo no está permitida debido a los efectos nocivos de 5-fluorouracilo.

No se sabe si leucovorina se excreta en la leche. RONTAFOR solo debe ser administrado a madres lactantes cuando sea claramente necesario. Esto lo decidirá su


MARTIN CESAR DOMINGUEZ
SUBDIRECCIÓN TÉCNICA
INAM
BOGOTÁ, COLOMBIA



GOBBI NOVAG S.A.



médico. En combinación con 5-fluorouracilo, la administración de RONTAFOR durante la lactancia no es aconsejable debido a los efectos nocivos de 5-fluorouracilo. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No hay evidencia de que RONTAFOR tenga un efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

3. Cómo usar RONTAFOR

Uso en el tratamiento de rescate por sobredosis o altas dosis de metotrexato

El uso de RONTAFOR en estos casos depende del protocolo de metotrexato, que dictaminará el régimen de dosis de rescate con leucovorina.

El uso de RONTAFOR es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis superiores a los 500 mg/m² de superficie corporal y es recomendable que se considere la posibilidad con dosis de 100 mg – 500 mg/m².

La primera dosis de RONTAFOR es de 15 mg (6 – 12 mg/m²) administrándose en un período de 12 – 24 hs (24 horas como máximo) después del inicio de la perfusión de metotrexato. La misma cantidad se administra cada 6 horas a lo largo de un período de 72 horas. Después de varias dosis por vía parenteral, puede cambiarse a la forma oral si su médico así lo prefiere.

Es posible que su médico controle su función renal mediante la realización de análisis de creatinina para así poder asegurar una correcta y pronta eliminación del metotrexato, así como también es probable que su médico controle los niveles residuales de metotrexato.

En algunos casos puede ser necesario modificar la cantidad de leucovorina administrada de acuerdo al nivel residual de metotrexato.

Uso en combinación con el medicamento 5-Fluorouracilo para el tratamiento de cáncer de colon

Pueden utilizarse diferentes pautas y diferentes dosis, las siguientes se proporcionan como ejemplos, quedando a criterio de su médico la elección de estas u otras pautas de

MARTÍN DOMÍNGUEZ
Firma manuscrita y sello profesional.



GOBBI NOVAG S.A.



administración.

Pauta bimensual: 200 mg/m² de leucovorina administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y una perfusión a las 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

Pauta semanal: 20 mg/m² de leucovorina administrados por inyección intravenosa en bolo o 200 – 500 mg/m² por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas, seguida de 500 mg/m² de 5-FU por inyección intravenosa en bolo en la mitad o al final de la perfusión de leucovorina.

Pauta mensual: 20 mg/m² de leucovorina administrados mediante inyección intravenosa en bolo, o 200 – 500 mg/m² por perfusión intravenosa a lo largo de 2 horas seguida de 425 o 370 mg/m² de 5-FU como inyección intravenosa en bolo durante 5 días consecutivos.

Para el uso en combinación con 5-fluorouracilo, la modificación de la dosis de 5-fluorouracilo y un intervalo libre de tratamiento puede ser necesaria dependiendo de la condición del paciente, respuesta clínica y toxicidad limitante de la dosis. No se requiere una reducción de la dosis de leucovorina.

La decisión sobre el número de ciclos repetidos utilizados se deja a criterio del médico.

Uso como antídoto para antagonistas del ácido fólico

Toxicidad de trimetrexato:

Para prevenir la toxicidad producida por trimetrexato, usted recibirá RONTAFOR cada día durante el tratamiento con trimetrexato, y hasta 72 horas después de la última dosis de trimetrexato. Su médico le administrará RONTAFOR mediante perfusión durante 5-10 minutos en una dosis de 20 mg/m² de su área de superficie corporal. Esto se repetirá cada 6 horas, resultando en una dosis diaria total de 80 mg/m² de su área de superficie corporal.

En caso de sobredosis de trimetrexato, su médico le administrará RONTAFOR tras interrumpir trimetrexato. RONTAFOR se administrará en una vena cada 6 horas durante 3 días, en una dosificación de 40 mg/m² de su área de superficie corporal.

Toxicidad de trimetoprima:

MARTÍN SÁDIA DOMÍNGUEZ
Director Técnico
17062



GOBBI NOVAG S.A.

Después de interrumpir la trimetoprima, administrar 3 – 10 mg/día de RONTAFOR hasta recuperar un recuento sanguíneo normal. Su médico decidirá la duración de este tratamiento.

Pirimetamina:

En caso de administración de altas dosis de pirimetamina o de tratamiento prolongado con dosis bajas, usted recibirá de 5 a 10 mg/día de RONTAFOR basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.

Si se le administra más RONTAFOR solución inyectable que el recomendado:

Si le administran más RONTAFOR que lo recomendado, el médico le dará tratamiento apropiado.

Si sospecha una sobredosis grave, consulte a su médico inmediatamente. En caso de una dosis alta, pueden ocurrir los efectos que se describen en la sección “Posibles efectos indeseables” Si se le administra RONTAFOR en combinación con metotrexato, demasiado RONTAFOR puede disminuir el efecto de metotrexato.

Si se saltó una dosis de RONTAFOR

Cuando se olvida una dosis y se administra RONTAFOR en combinación con metotrexato, se pueden producir los efectos tóxicos de metotrexato. Consulte a su médico si tiene dudas, o para conocer los posibles efectos indeseables causados por metotrexato.

Si interrumpe RONTAFOR

Cuando se administra RONTAFOR en combinación con metotrexato y el tratamiento se interrumpe de forma abrupta, pueden aparecer los efectos adversos de metotrexato que fueron antes contrarrestados por RONTAFOR. Por lo tanto no es aconsejable interrumpir la administración de forma abrupta.

Siempre consulte a su médico en caso de dudas.

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

MARTIN P. DOMINGUEZ
FOLIO N° 708
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS



GOBBI NOVAG S.A.



4. Posibles efectos indeseables

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Consulte inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes síntomas:

- Diarrea
- Mucositis

Las reacciones arriba mencionadas pueden ser efectos adversos graves. Su médico puede decidir interrumpir el tratamiento si lo considera necesario.

Los siguientes son algunos de los posibles efectos adversos que pueden esperarse:

Trastornos del sistema inmune: Muy raros (ocurren en menos de 1 en 10.000 pacientes): reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas y urticaria. Trastornos psiquiátricos: Raros (ocurren en más de 1 de cada 10.000 pacientes, pero en menos de 1 en 1.000 pacientes): insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas. Trastornos neurológicos: Raros (ocurren en más de 1 de cada 10.000 pacientes, pero en menos de 1 en 1.000 pacientes): aumento en la frecuencia de ataques epilépticos. Trastornos generales y condiciones en los lugares de administración: Poco frecuentes (ocurren en más de 1 en 1.000 pacientes, pero en menos de 1 en 100 pacientes): se ha observado fiebre después de la administración de leucovorina.

En combinación con 5-fluorouracilo: Generalmente, el perfil de seguridad depende del régimen aplicado de 5-fluorouracilo debido al aumento de la toxicidad inducida por 5-fluorouracilo.

Reacciones adversas más comúnmente notificadas según periodicidad de pauta terapéutica:

Régimen mensual: Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes (ocurren en más de 1 en

MARTÍN CESAR DOMÍNGUEZ
Farmacólogo
Director Técnico
C.I. 14.174.11642



GOBBI NOVAG S.A.



10 pacientes): vómitos y náuseas. Trastornos generales y condiciones en los lugares de administración: Muy frecuentes (ocurren en más de 1 en 10 pacientes): toxicidad de la mucosa (severa). No hay incremento de otras toxicidades inducidas por 5-fluorouracilo (ejemplo: neurotoxicidad).

Régimen semanal: Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes (ocurren en más de 1 en 10 pacientes): diarrea con grados mayores de toxicidad, y deshidratación, que resultan en admisión hospitalaria para el tratamiento e incluso la muerte.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o comuníquese con ANMAT Responde al 0800-333-1234.

5. Como guardar RONTAFOR

Conservar a Temperatura entre 2 y 8 °C. Protegido de la luz en su envase original.

6. Contenido del envase e información adicional

RONTAFOR se presenta en una ampolla de vidrio conteniendo solución acuosa libre de partículas en suspensión.

Cada ampolla de RONTAFOR – Leucovorina 50 mg/5 ml solución inyectable contiene: 50 mg de leucovorina (como leucovorina cálcica), 40 mg de cloruro de sodio, 1 mg de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico en cantidad suficiente para pH 6,5 – 8,5 y Agua para inyectables hasta 5,0 ml.

Presentaciones:

1, 5, 10, 25, 50 o 100 ampolla(s), siendo los últimos tres de uso hospitalario exclusivo.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MARTÍN ESCOBAR DOMÍNGUEZ
FARMACÉUTICO
N.º 123456789
C.º 123456789



GOBBI NOVAG S.A.



No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)

Certificado N° 40.465.

Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N. N°: 15.020

Gobbi Novag S.A., Fabián Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires. Argentina

www.gobbinovag.com

Industria Argentina

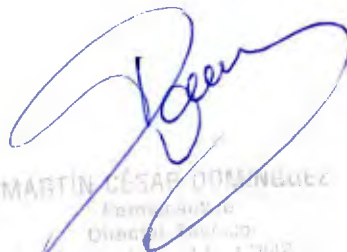
“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Última revisión: Feb2019


MARTÍN CÉSAR DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Directivo
M.N. N° 15.020
Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 9482-16-6 INFORMACIÓN PACIENTE producto RONTAFOR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:56 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.07 16:34:57 -0300'