



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012374-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **3136** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS LANPHARM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DOXORUBICINA LAN

Nombre/s genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA 50 LAN.

Clasificación ATC: LO1DB01.

Indicación/es autorizada/s: ENFERMEDADES NEOPLASICAS DISEMINADAS: LEUCEMIA LINFOBLASTICA, LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA, TUMOR DE

12
A



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

WILMS, NEUROBLASTOMA, SARCOMAS DE TEJIDOS LISO Y SARCOMA OSEO, CARCINOMA DE MAMA, CARCINOMA DE GÁSTRICO, ENFERMEDAD DE HODGKIN, CARCINOMA DE VEJIGA, CARCINOMA DE GLANDULA TIROIDES, CARCINOMA OVARICO, CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA, CARCINOMA D VEJIGA, CARCINOMA DE TIROIDES, LINFOMA DE MALIGNO Y CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CELULAS PEQUEÑAS.

Concentración/es: 50.0 MG de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50.0 MG.

Excipientes: LACTOSA 250.0 MG, MANITOL 250.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PARENTERAL (IV)

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: X1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 °C, AL ABRIGO DE LA LUZ..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA 10 LAN.

Clasificación ATC: L01DB01.

Indicación/es autorizada/s: ENFERMEDADES NEOPLASICAS DISEMINADAS: LEUCEMIA LINFOBLASTICA, LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA, TUMOR DE WILMS, NEUROBLASTOMA, SARCOMAS DE TEJIDOS LISO Y SARCOMA OSEO, CARCINOMA DE MAMA, CARCINOMA DE GÁSTRICO, ENFERMEDAD DE HODGKIN, CARCINOMA DE VEJIGA, CARCINOMA DE GLANDULA TIROIDES, CARCINOMA OVARICO, CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA, CARCINOMA D VEJIGA, CARCINOMA DE TIROIDES, LINFOMA DE MALIGNO Y CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CELULAS PEQUEÑAS.

Concentración/es: 10.0 MG de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10.0 MG.

Excipientes: LACTOSA 50.0 MG, MANITOL 50.0 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE: AGUA PARA INYECTABLE 10 ML

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PARENTERAL

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE



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

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE
AMPOLLA DE SOLVENTE

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 °C, AL ABRIGO DE
LA LUZ..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS LANPHARM S.A. el Certificado N° 155605, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de 18 JUN 2010 de ____, siendo
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3136**


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



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

DISPOSICIÓN Nº

3136

BUENOS AIRES, 18 JUN 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012374-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS LANPHARM S.A. 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.

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.



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

DISPOSICIÓN N° 3138

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 N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



Ministerio de Salud DISPOSICIÓN N°

3136

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

especialidad medicinal de nombre comercial DOXORUBICINA LAN y nombre/s genérico/s DOXORUBICINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS LANPHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorizanse 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 3° - 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 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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.



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

DISPOSICIÓN Nº

3 1 3 6

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse 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 Nº:1-0047-0000-012374-09-3

DISPOSICIÓN Nº:

3 1 3 6

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



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3 1 3 6

Nombre comercial: DOXORUBICINA LAN

Nombre/s genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA 50 LAN.

Clasificación ATC: LO1DB01.

Indicación/es autorizada/s: ENFERMEDADES NEOPLASICAS DISEMINADAS: LEUCEMIA LINFOBLASTICA, LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA, TUMOR DE WILMS, NEUROBLASTOMA, SARCOMAS DE TEJIDOS LISO Y SARCOMA OSEO, CARCINOMA DE MAMA, CARCINOMA DE GÁSTRICO, ENFERMEDAD DE HODGKIN, CARCINOMA DE VEJIGA, CARCINOMA DE GLANDULA TIROIDES, CARCINOMA OVARICO, CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES DE

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A. N. M. A. T.

VEJIGA, CARCINOMA D VEJIGA, CARCINOMA DE TIROIDES, LINFOMA DE
MALIGNO Y CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CELULAS PEQUEÑAS.

Concentración/es: 50.0 MG de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50.0 MG.

Excipientes: LACTOSA 250.0 MG, MANITOL 250.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PARENTERAL (IV)

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1) INCOLORO CON TAPON
ELASTOMERICO

Presentación: X1 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 °C, AL ABRIGO DE
LA LUZ..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA 10 LAN.

Clasificación ATC: L01DBO1.

Indicación/es autorizada/s: ENFERMEDADES NEOPLASICAS DISEMINADAS:
LEUCEMIA LINFOBLASTICA, LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA, TUMOR DE



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

WILMS, NEUROBLASTOMA, SARCOMAS DE TEJIDOS LISO Y SARCOMA OSEO, CARCINOMA DE MAMA, CARCINOMA DE GÁSTRICO, ENFERMEDAD DE HODGKIN, CARCINOMA DE VEJIGA, CARCINOMA DE GLANDULA TIROIDES, CARCINOMA OVARICO, CARCINOMA DE CELULAS TRANSICIONALES DE VEJIGA, CARCINOMA D VEJIGA, CARCINOMA DE TIROIDES, LINFOMA DE MALIGNO Y CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CELULAS PEQUEÑAS.

Concentración/es: 10.0 MG de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10.0 MG.

Excipientes: LACTOSA 50.0 MG, MANITOL 50.0 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE: AGUA PARA INYECTABLE 10 ML

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PARENTERAL

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (1) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30 °C, AL ABRIGO DE



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

LA LUZ..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

3 1 3 6

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

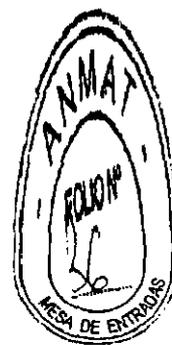
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

3 1 3 6

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

3 1 3 6



PROYECTO DE PROSPECTO

DOXORUBICINA 50 LAN

DOXORUBICINA 10 LAN

Doxorubicina Clorhidrato 50 mg y 10 mg

INYECTABLE LIOFILIZADO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

DOXORUBICINA 50 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	50,00 mg
Manitol	250,00 mg
Lactosa	250,00 mg

DOXORUBICINA 10 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	10,00 mg
Manitol	50,00 mg
Lactosa	50,00 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para inyectables 10 ml

3136



ADVERTENCIAS

1.- Se producirá una necrosis tisular severa en caso de que tuviese lugar alguna extravasación durante la administración del medicamento. DOXORUBICINA no debería ser administrada por vía intramuscular o subcutánea.

2.- La toxicidad miocárdica manifestada en su forma más severa debido a una insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente fatal puede producirse ya sea durante la terapia o bien transcurridos varios meses después de la finalización de la misma. El grado de probabilidad de desarrollo de una función miocárdica afectada en base a la existencia de un índice combinado de signos, síntomas y declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es estimado del 1% al 2% correspondiente a una dosis acumulativa total de 300 mg/m² de DOXORUBICINA; del 3% al 5% cuando se administra una dosis de 400 mg/m²; del 5% al 8% cuando se administra una dosis de 450 mg/m² y del 6% al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento. El riesgo de que se desarrolle un trastorno congestivo cardíaco se incrementa con rapidez a medida que van aumentando las dosis acumulativas de DOXORUBICINA, siendo la dosis administrada superior a los 450 mg/m². Asimismo, esta toxicidad puede producirse cuando se administran dosis acumulativas inferiores en aquellos pacientes que fueron sometidos a una previa irradiación mediastínica o que están siendo tratados con una terapia concurrente a base de Ciclofosfámido o bien en aquellos pacientes que han evidenciado antecedentes de insuficiencia cardíaca.

3.- Leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria ha sido reportada en pacientes tratados con antraciclina, incluyendo DOXORUBICINA. La ocurrencia de leucemias secundarias refractarias es más común cuando esas drogas son utilizadas en combinación con agentes antineoplásicos destructores del DNA, cuando los pacientes han sido tratados previamente con drogas citotóxicas en altas dosis, o cuando las dosis de antraciclina han sido aumentadas. La frecuencia de desarrollo de leucemias relacionadas con la terapia fue estimada en un estudio clínico de 1474 pacientes afectados de cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante que incluía DOXORUBICINA. El riesgo estimado de desarrollar una leucemia relacionada al tratamiento a los 10 años fue de 2,5% para 810 pacientes que recibieron radioterapia más quimioterapia y de 0,64% para 664 pacientes que sólo recibieron quimioterapia. El riesgo general para la población estudiada total fue estimado en 1,5% a los 10 años. Los pacientes pediátricos también están en riesgo de desarrollar LMA secundaria.

4.- Las dosis deberían reducirse en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática.

5.- Asimismo, puede observarse una mielosupresión severa.

6.- DOXORUBICINA debería ser administrada sólo bajo la supervisión de un profesional médico idóneo en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

3 1 3 6



ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES Y USO

DOXORUBICINA ha sido utilizado exitosamente para producir regresión en las enfermedades neoplásicas diseminadas tales como: leucemia linfoblástica, leucemia mieloblástica aguda, "tumor de Wilms", neuroblastoma, sarcoma del tejido liso y sarcoma óseo, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma transitorio de las células de la vejiga, carcinoma de la glándula tiroidea, carcinoma gástrico, "enfermedad de Hodgkin", linfoma maligno y carcinoma broncogénico, en las cuales se ha comprobado que el tipo histológico de las células más pequeñas es el que mejor responde comparado con otros tipos de células analizados.

FARMACOLOGIA CLINICA

El efecto citotóxico de DOXORUBICINA sobre las células malignas así como los efectos tóxicos ejercidos por esta droga sobre los diferentes órganos guardan una estrecha relación con la intercalación de la base del nucleótido y con la actividad sobre la doble capa lipídica de la membrana celular propia de la DOXORUBICINA. La interposición se caracteriza por inhibir la replicación y posterior acción del ADN y de las polimerasas del ARN.

En apariencia, la interacción de DOXORUBICINA con la topoisomerasa II destinada a formar complejos con clivaje de ADN constituye un importante mecanismo de la actividad citotóxica de DOXORUBICINA. El enlace de la membrana celular provocado por DOXORUBICINA puede efectuar una variedad de las funciones celulares. La reducción enzimática del electrón de DOXORUBICINA por parte de una determinada variedad de oxidasas, reductasas y dehidrogenasas genera la aparición de especies sumamente reactivas, incluyendo el radical libre hidroxilo OH. La formación del radical libre se ha visto implicada en la cardiotoxicidad de DOXORUBICINA por intermedio de la reducción del Cu (II) y Fe (III) en el nivel celular. Estudios en animales han demostrado la existencia de actividad sobre un espectro de tumores experimentales, inmunosupresión, propiedades carcinogénicas en roedores, inducción de una variedad de efectos tóxicos, incluyendo una demorada y progresiva toxicidad cardíaca, mielosupresión en todas las especies y atrofia ante todos los tests en ratas y perros.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 7
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



Estudios farmacocinéticos, determinados en pacientes con diversos tipos de tumores que estaban sometidos a una terapia con la aplicación de un único o de varios agentes, han probado que DOXORUBICINA sigue una distribución multifásica luego de aplicarse una inyección intravenosa. La vida media inicial es alrededor de 5 minutos y sugiere una pronta captación tisular de DOXORUBICINA, mientras que el lento proceso de eliminación de los tejidos se ve reflejado por una vida media terminal de 20 a 48 horas. Los volúmenes de distribución a estado constante exceden de 23 a 30 l/kg y son indicativos de la extensiva captación de la droga en los tejidos. El clearance plasmático se sitúa en el rango entre los 8 a 20 ml/min/kg y resulta ser predominante debido al metabolismo y a la excreción biliar. Cerca del 40% de la dosis aparece en la bilis a los 5 días de administrado el medicamento, mientras que sólo el 5 al 12% de la droga y sus correspondientes metabolitos aparecen en la orina durante el mismo lapso de tiempo. La unión de DOXORUBICINA y su principal metabolito (Doxorubicinol) con las proteínas plasmáticas es de alrededor del 74% al 76%, resultando ser independiente de la concentración plasmática de DOXORUBICINA que llega hasta los 2 mM. La reducción enzimática en la posición "7" y el clivaje de la azúcar Daunosamina produce aglicones que están acompañados por la formación de radicales libres, los cuales pueden contribuir a la actividad cardiotoxicidad de DOXORUBICINA. Desde el punto de vista de la frecuencia o índice de formación, la distribución de Doxorubicinol en los pacientes es limitada. La vida media terminal de Doxorubicinol es similar a aquella de DOXORUBICINA. Los valores relativos de Doxorubicinol, comparados con los de DOXORUBICINA varían entre los valores de 0,4 a 0,6. Menos del 3% de la dosis administrada fue recuperada en la orina como Doxorubicinol transcurridos 7 días. En lo referente a la farmacocinética de DOXORUBICINA y su principal metabolito Doxorubicinol, la literatura médica no ofrece ninguna información con respecto a las diferencias de sexo entre los pacientes estudiados. En cuatro pacientes quedó demostrada la existencia de una farmacocinética dosis-dependiente en el caso de DOXORUBICINA en el margen de dosis de 30 a 70 mg/m².

El clearance sistémico de DOXORUBICINA es significativamente menor en mujeres obesas con un aumento superior al 130% con respecto de su peso ideal. Por otra parte, se observó una significativa reducción en los valores del clearance, sin registrarse ningún cambio en el volumen de distribución en el caso de aquellos pacientes obesos cuando se procedió a compararlos con los pacientes normales con un aumento inferior al 115% con respecto al peso ideal. El clearance de DOXORUBICINA y Doxorubicinol también fue reducido en aquellos pacientes con trastornos en la función hepática. DOXORUBICINA se excretó en la leche de una paciente en etapa de lactancia con una concentración pico en la leche transcurridas 24 horas de iniciado el tratamiento de alrededor de 4,4 veces más que la correspondiente concentración plasmática. DOXORUBICINA fue detectable en la leche hasta transcurridas 72 horas luego de la terapia con una dosis de 70 mg/m² administrada a través de una infusión intravenosa de 15 minutos de duración y de 100 mg/m² de Cisplatino, administrada a través de una infusión intravenosa de 26 horas.

3136



Transcurridas 24 horas, la concentración pico de Doxorubicinol en la leche fue de 0,2 mM, mientras que la curva ABC, transcurridas hasta 24 horas, resultó ser de 16,5 mM/hr. La curva ABC para DOXORUBICINA fue de 9,9 mM/hr.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La administración cuidadosa de DOXORUBICINA servirá para reducir la posibilidad de tener que recurrir a una infiltración perivenosa. Asimismo, puede disminuir la probabilidad de reacciones locales, tales como urticaria y formación de estrías eritematosas. Administrada DOXORUBICINA por vía intravenosa, puede observarse extravasación con o sin el acompañamiento de sensación de dolor producto de una inyección subcutánea o de una sensación de ardor, incluso si la sangre retorna durante la aspiración de la aguja de la infusión. Si se observan cualquiera de los signos o síntomas propios de la extravasación, la inyección o infusión debe concluirse de inmediato y reiniciarse en otra vena. Si hay sospecha de extravasación, habrá que aplicar hielo intermitentemente en el sitio afectado durante 15 minutos por día durante 3 días. El beneficio de la administración local de los medicamentos no ha quedado claramente establecido. Debido a la naturaleza progresiva de las reacciones de extravasación, se recomienda consultar al médico cirujano o cirujano plástico. Dolores vesiculares, de ulceración y/o persistentes son indicios de la necesidad de cirugía de excisión, seguida de un injerto cutáneo. El cronograma de dosificación más habitual cuando se procede a administrar una dosis única es el de 60 a 75 mg/m² a través de una única inyección intravenosa administrada a intervalos de 21 días. Los pacientes con escasas reservas de células en médula ósea, debido a su avanzada edad o a una terapia anterior o a una infiltración neoplásica, deberían recibir dosis más reducidas. DOXORUBICINA ha sido concurrentemente empleada junto con otros agentes quimioterapéuticos aprobados. Existen algunas evidencias que ponen de manifiesto que las combinaciones de agentes quimioterapéuticos resultan mucho más efectivas que la administración de un único agente para tratar algunas enfermedades. Aún debe determinarse cuáles son los beneficios y riesgos que ofrece una terapia de esta naturaleza. Administrado este medicamento en combinación con otras drogas quimioterápicas, la dosis más habitual es la de 40 a 60 mg/m², a través de una única inyección intravenosa fundamentalmente a intervalos de 21 a 28 días.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 9
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3136



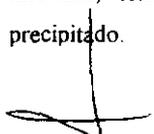
La dosis de DOXORUBICINA debería reducirse en caso de registrarse una hiperbilirrubinemia, tal como se ilustra a continuación:

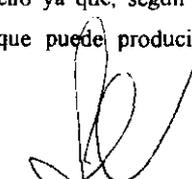
Concentración de Bilirrubina Plasmática (en mg/dl)	Reducción de la Dosis (en %)
1,2 - 3,0	50
3,1 - 5,0	75

Instrucciones en materia de reconstitución: Los frascos de DOXORUBICINA conteniendo 10 y 50 mg deberán reconstituirse con 10 o 50 ml, respectivamente, de una inyección de Cloruro Sódico al 0,9%, según las normas de la USP, o agua bidestilada estéril apirógena para obtener una concentración final de 1 mg/ml de Clorhidrato de DOXORUBICINA.

Un adecuado volumen de aire debería ser retenido del frasco durante el procedimiento de reconstitución para evitar una excesiva acumulación de presión. No se recomienda el uso de diluyentes bacteriostáticos. Luego de agregar el compuesto diluyente deberá agitarse el frasco tratando de disolver bien el contenido. La solución reconstituida permanece estable a temperatura ambiente, durante 7 días y en condiciones luminosas normales.

Refrigerada (a una temperatura ubicada entre los 2°C y 8°C) esta solución permanecerá estable durante 15 días. Debe evitarse toda exposición directa a la luz solar. Habrá que desechar por completo aquel contenido no utilizado correspondiente a los frascos de dosis única conteniendo 10, 50 mg. Una vez vencido el periodo de almacenamiento, el medicamento no utilizado hasta esa fecha debe desecharse por completo. Resulta recomendable que las dosis se administren lentamente a través de una infusión intravenosa de Cloruro Sódico al 0,9% o a través de una inyección de Dextrosa al 5%. El tubo de aplicación debería agregarse a una aguja "Butterfly" insertada preferentemente en una vena de gran dimensión. En lo posible, evite aplicar sobre venas situadas sobre articulaciones o sobre aquellas extremidades comprometidas con un drenaje venoso o linfático. La frecuencia de administración depende del tamaño de la vena y de la dosis administrada. No obstante, la dosis debería administrarse en no menos de 3 a 5 minutos. La aparición de estrías eritematosas locales a lo largo de la vena, así como el rubor facial, son indicios de una administración demasiado rápida del medicamento. Una sensación de ardor o aquella propia de la aplicación subcutánea pueden ser indicativas de una infiltración perivenosa. En tal caso, debería optarse por concluir la infusión y reiniciarla sobre otra vena. Una infiltración perivenosa puede tener lugar sin que se evidencie dolor alguno. No debería mezclarse DOXORUBICINA junto con Heparina o Fluorouracilo ya que, según ciertos informes, estas drogas pueden ser incompatibles debido a que puede producirse un precipitado.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 10
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3136



Los productos derivados de drogas parenterales deberían ser inspeccionados visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas o de decoloración, antes de proceder a administrar el medicamento en tanto y en cuanto la solución y el envase así lo permitan.

Manipuleo y eliminación del producto: Se han reportado reacciones cutáneas asociadas con DOXORUBICINA. En caso de producirse un accidente que afectare la piel, debe lavarse la zona expuesta con abundante agua y jabón y enjuagarse. Si los ojos son los afectados, aplique alguna de las técnicas de irrigación estándar. Se recomienda el uso de guantes y vestimenta de protección mientras se administra el medicamento. Deberían considerarse los procedimientos destinados a una correcta manipulación y eliminación de las drogas anticancerígenas. Ya se han publicado diversas pautas informativas al respecto. No obstante, no existe ningún acuerdo en general acerca de que todos los procedimientos puedan ser comprendidos por una única pauta o principio absolutamente recomendable.

CONTRAINDICACIONES

No debería iniciarse ninguna terapia con DOXORUBICINA en aquellos pacientes con marcada mielosupresión inducida por un tratamiento previo con otros agentes antitumorales o por radioterapia. El tratamiento con DOXORUBICINA está contraindicado en aquellos pacientes que habían recibido un tratamiento previo con dosis acumulativas de DOXORUBICINA Daunorubicina, Idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenos.

ADVERTENCIAS

Debe prestarse especial atención a la cardiotoxicidad inducida por DOXORUBICINA. Una toxicidad miocárdica irreversible manifestada en su forma más severa por diversos trastornos cardíacos congestivos riesgosos y potencialmente fatales puede tener lugar, ya sea durante la terapia o bien transcurridos varios meses después de la finalización de la misma. El grado de probabilidad de desarrollo de una función miocárdica afectada en base a la existencia de un índice combinado de signos, síntomas y declinación en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es estimado del 1% al 2% correspondiente a una dosis acumulativa total de 300 mg/m² de DOXORUBICINA; del 3% al 5%, cuando se administra una dosis de 400 mg/m²; del 5% al 8% cuando se administra una dosis de 450 mg/m² y del 6% al 20% al administrarse una dosis de 500 mg/m² del medicamento, administrada a través de la inyección de un bolo una vez cada 3 semanas. Según una revisión retrospectiva realizada por Von Hoff y Col., se reportó que el grado de probabilidad de desarrollo de un trastorno congestivo cardíaco resultó ser de 5 sobre un total de 188 pacientes (es decir, el 3%) cuando se administra una dosis acumulativa de DOXORUBICINA de 430 mg/m², siendo de 8/110 pacientes (es decir, el 7%) con una dosis de 575 mg/m² y de 3/14 pacientes (21%) con una dosis de 728 mg/m². La incidencia acumulativa de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) fue del 2,2%.

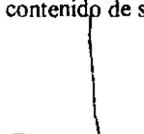
Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A. 11
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3 1 3 6



En un estudio prospectivo de DOXORUBICINA administrada en combinación con Ciclofosfamida, Fluorouracilo y/o Vincristina en pacientes con cáncer de mama o con cáncer de células pequeñas del pulmón, la incidencia acumulativa de un trastorno congestivo cardíaco resultó ser del 5 al 6%. La probabilidad de una ICC, una vez administradas diversas dosis acumulativas de DOXORUBICINA fue del 1,5%, administrados 300 mg/m²; del 4,9%, con 400 mg/m²; 7,7%, con 450 mg/m² y del 20,5% luego de administrarse la dosis de 500 mg/m². Puede observarse cardiotoxicidad, cuando se opta por administrar dosis bajas, en aquellos pacientes que fueron sometidos a una previa irradiación mediastínica, o a una terapia concurrente con Ciclofosfamida, o que son de edad avanzada. Según otros datos, se ha notado que la enfermedad cardíaca preexistente constituye un co-factor para que aumente el riesgo de una cardiotoxicidad producida por DOXORUBICINA. En estos casos la toxicidad cardíaca puede producirse cuando se administran dosis más bajas que las acumulativas recomendadas de DOXORUBICINA. Ciertos estudios han sugerido que la administración concomitante de DOXORUBICINA y los fármacos bloqueadores del canal de calcio puede también aumentar el riesgo de que se registre cardiotoxicidad por efecto de DOXORUBICINA. Asimismo, debería tenerse en cuenta cuál es la dosis total de DOXORUBICINA administrada a un paciente en particular, o bien el curso empleado por la terapia concomitante con otros compuestos relacionados, como por ejemplo, Daunorubicina, Idarubicina y Mitoxantrona. Transcurridos varios meses, o incluso años, luego de producida la discontinuación de la terapia con DOXORUBICINA, pueden registrarse casos de cardiomiopatía y/o trastornos congestivos cardíacos. El riesgo de que se presente un trastorno congestivo cardíaco y otras manifestaciones agudas producto de la cardiotoxicidad por efecto de DOXORUBICINA, en niños, puede ser mayor o menor que en adultos. Los niños parecen ofrecer un riesgo particular en lo referente al desarrollo de una demorada toxicidad cardíaca ya que la cardiomiopatía inducida por DOXORUBICINA dificulta el crecimiento miocárdico así como el de la madurez de la criatura. Ello, posiblemente, conduce a un posterior desarrollo de un trastorno congestivo cardíaco durante los primeros años de la etapa adulta. Tanto como el 40% de los niños pueden presentar disfunción cardíaca subclínica y del 5 al 10% de las criaturas pueden desarrollar un trastorno congestivo cardíaco en un seguimiento a largo plazo. Esta tardía toxicidad cardíaca puede estar relacionada con la dosis de DOXORUBICINA. Cuanto más dure la etapa de seguimiento, mayor será el incremento de la frecuencia por la cual se detectan estos trastornos. El tratamiento de la insuficiencia congestiva cardíaca inducida por DOXORUBICINA incluye el uso de digitálicos y diuréticos luego de la administración de los reductores de carga, tales como los inhibidores de la enzima convertidora angiotensina I (ACE), así como una dieta alimenticia con bajo contenido de sal y reposo absoluto.


Laboratorios Lanpharm S.A
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456

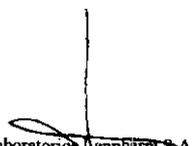

Laboratorios Lanpharm S.A. 12
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

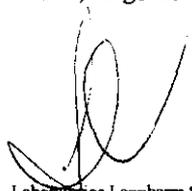


3136

Un tratamiento de esta naturaleza puede aliviar los síntomas y mejorar la condición funcional del paciente.

Monitoreo de la función cardíaca: En pacientes adultos, la toxicidad cardíaca grave puede producirse de manera precipitada sin que existiere ningún antecedente ni cambios en los resultados del ECG. La cardiomiopatía inducida por el consumo de antraciclinas por lo general se encuentra asociada con cambios histopatológicos muy característicos en una biopsia endomiocárdica (biopsia EM) y con una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF), según los resultados obtenidos de una angiografía y de un electrocardiograma a partir de los valores de la línea basal registrados con anterioridad al tratamiento adoptado. No obstante, no se demostró que el monitoreo de la fracción de eyección sirva para llegar a predecir en qué momento un determinado paciente está acercándose a la dosis acumulativa máxima de DOXORUBICINA tolerable. En tal sentido, la función cardíaca debería ser cuidadosamente monitoreada durante el transcurso del tratamiento en cuestión a fin de minimizar el riesgo de toxicidad cardíaca. Se recomienda una evaluación cardíaca de la línea basal realizada con un ECG, la LVEF y/o un electrocardiograma (ECHO) en especial en aquellos pacientes con factores de riesgo para la toxicidad cardíaca incrementada (ello implica la presencia de antecedentes de enfermedades cardíacas, irradiación mediastínica o una terapia concurrente con Ciclofosfamida). Deberían obtenerse evaluaciones posteriores en una dosis acumulativa de DOXORUBICINA de, al menos, 400 mg/m^2 y periódicamente, a partir de ese momento, durante el transcurso de la terapia en cuestión. Los niños se encuentran en un estado de riesgo incrementado ante la posibilidad de desarrollo de una cardiotoxicidad con posterioridad a la administración de DOXORUBICINA y, por lo tanto, resulta recomendable una periódica evaluación cardíaca de seguimiento destinada a monitorear esta cardiotoxicidad demorada. En adultos, una reducción del 10% en la LVEF por debajo del límite inferior de una LVEF de valor normal o absoluto, en cualquier nivel, es indicativo de un deterioro de la función cardíaca. En niños, el deterioro de la función cardíaca durante, o una vez completa la terapia con DOXORUBICINA registró una caída en la reducción fraccional por un valor absoluto de 10% de unidades porcentuales, o por debajo del 29% y una reducción en la LVEF de 10 unidades porcentuales, o un LVEF situado por debajo del 55%. En general, si los mejores resultados indican un deterioro en la función cardíaca asociada con DOXORUBICINA, el beneficio de la terapia continuada debería ser objeto de una exhaustiva evaluación contra el riesgo de producir un daño cardíaco irreversible. Se han reportado casos de arritmias agudas, riesgosas para la vida del paciente. Estos trastornos ocurren durante o dentro de un par de horas, luego de haberse administrado DOXORUBICINA.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 13
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3 1 3 6



Existe una elevada incidencia de depresión de la médula ósea, fundamentalmente de leucocitos, la cual requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. Siguiendo el cronograma de dosis recomendado, la leucopenia por lo general resulta transitoria, alcanzando su nadir transcurridos de 10 a 14 días luego del tratamiento, registrándose la recuperación habitualmente hacia el día 21. Por lo general, durante el desarrollo del tratamiento, al administrarse las dosis habituales de DOXORUBICINA, se aguarda un recuento de leucocitos tan bajo como el de $1000/\text{mm}^3$. Asimismo, deberían monitorearse los recuentos de eritrocitos y de plaquetas ya que también pueden presentar valores reducidos. En tal sentido, la toxicidad hematológica puede llegar a exigir una disminución o suspensión de la dosis o bien una demora en el desarrollo de la terapia DOXORUBICINA. La mielosupresión severa persistente puede resultar en una superinfección o hemorragia. DOXORUBICINA puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerígenas. Así, se reportaron exacerbación de cistitis hemorrágica inducida por efecto de la Ciclofosfamida y un aumento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina. Del mismo modo, se reportó una incrementada toxicidad inducida por radiación que afecta el miocardio, mucosa, piel e hígado, por efecto de la administración de DOXORUBICINA. Debido a que el metabolismo y la excreción de DOXORUBICINA se producen predominantemente a través de la ruta hepatobiliar, esta toxicidad ante las dosis de DOXORUBICINA puede verse incrementada por la existencia de dificultades hepáticas. Por lo tanto, antes de proceder a aplicar una dosis determinada, se recomienda evaluar la función hepática a través de tests convencionales de laboratorio, tales como SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se han visto casos de colitis necrotizante manifestada por tiflitis (inflamación cecal), materia fecal con sangre e infecciones severas, y hasta fatales, asociados con una combinación de DOXORUBICINA, administrada por vía intravenosa, diariamente durante 3 días y Citarabina, administrada por una infusión continua diaria durante el transcurso de 7 ó más días.

Administrada DOXORUBICINA por vía intravenosa puede observarse extravasación con o sin el acompañamiento de sensación de dolor producto de una inyección subcutánea o de una sensación de ardor, incluso si la sangre retorna durante la aspiración de la aguja de la infusión. Si se observan cualquiera de los signos o síntomas propios de la extravasación, la inyección o infusión debe concluirse de inmediato y reiniciarse en otra vena.

Embarazo Categoría "D": No se ha establecido el grado de seguridad que brinda DOXORUBICINA, administrada a embarazadas. Se ha comprobado que DOXORUBICINA es embriotóxica y teratogénica en ratas y embriotóxica y provocadora de abortos en conejos. No se llevaron a cabo estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. En caso de que debiera administrarse DOXORUBICINA durante el embarazo, o si la paciente cree que está embarazada durante el desarrollo de la terapia, debería evaluarse el estado en que se encuentra esa paciente en lo referente al riesgo potencial al que está expuesto el feto.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A. 14
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3 1 3 6



Debería aconsejarse a las mujeres propensas a quedar embarazadas que tomen sus precauciones mientras están bajo tratamiento con DOXORUBICINA.

PRECAUCIONES

Generalidades: DOXORUBICINA no es un agente antimicrobiano.

Información para Pacientes: La DOXORUBICINA se caracteriza por impartir una coloración roja a la orina durante 1 ó 2 días de iniciada la administración del medicamento. Debería informarse a los pacientes que ésto se producirá durante el transcurso de la terapia activa.

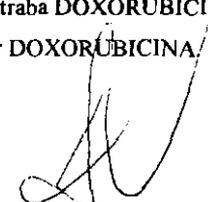
Interacciones con otras Drogas: Según la literatura médica, se han observado en humanos interacciones entre la DOXORUBICINA y las siguientes drogas: Ciclosporina puede inducir un estado de coma o ataque severo; Fenobarbital aumenta la eliminación de DOXORUBICINA; los niveles de Fenitoina pueden verse disminuidos por efecto de la DOXORUBICINA; Estreptozocina puede inhibir el metabolismo hepático, mientras que la administración de vacunas vivas a pacientes inmunosuprimidos, incluyendo aquellos que padecen una quimioterapia citotóxica, puede ser riesgosa. Asimismo, en la literatura médica puede hallarse información sobre interacciones potenciales vinculadas con otras drogas.

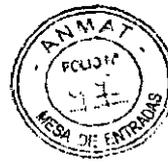
Tests de Laboratorio: El tratamiento inicial con DOXORUBICINA requiere una observación del paciente y un monitoreo periódico del recuento de células sanguíneas, tests de función hepática y una LVEF.

Tal como ocurre con otras drogas de naturaleza citotóxica, DOXORUBICINA puede inducir el "síndrome de lisis tumoral" e hiperuricemia en pacientes que evidencian tumores de rápido crecimiento. Las medidas de apoyo y farmacológicas adecuadas para el caso pueden impedir o aliviar esta complicación.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad: No se han realizado estudios formales de Carcinogenicidad a largo plazo con DOXORUBICINA. Tanto DOXORUBICINA como los compuestos relacionados lograron demostrar propiedades mutagénicas y carcinogénicas cuando se testearon sistemas de modelos experimentales (incluyendo bacterias), células mamarias en cultivos y en ratas macho raza Sprague-Dawley. Los posibles efectos adversos sobre la fertilidad en machos y hembras, en humanos, o en animales experimentales no fueron objeto de una evaluación apropiada. En ratas y perros se observó atrofia testicular. Se ha reportado la infrecuente ocurrencia de una variante de leucemia no-linfocítica aguda relacionada con quimioterapia, una vez transcurridos un par de años luego del tratamiento con múltiples drogas sobre algunas neoplasias. Entre tales drogas, en algunas oportunidades, se encontraba DOXORUBICINA. No se ha determinado cuál es el verdadero papel desempeñado por DOXORUBICINA.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 15
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230



3136

Embarazo Categoría "D":

Mujeres en Etapa de Lactancia: Debido al potencial de producir diversas reacciones adversas en los lactantes como consecuencia de la administración de DOXORUBICINA debería informarse a las madres que discontinúen la lactancia mientras están bajo tratamiento con DOXORUBICINA.

REACCIONES ADVERSAS

Las toxicidades limitantes de la dosis de DOXORUBICINA son la mielosupresión y la cardiotoxicidad.

Otras reacciones reportadas fueron las siguientes:

Cardiotoxicidad:

Cutáneas: En la mayoría de los casos, se observa una alopecia completa reversible.

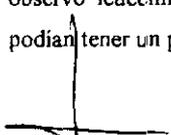
La hiperpigmentación en las matrices de las uñas y arrugas o pliegues dérmicos, fundamentalmente en niños y onicólisis⁰ han sido objeto de informes en un par de casos. Asimismo, con la administración de DOXORUBICINA se registra una reincidencia de reacciones cutáneas como producto de una radioterapia previa.

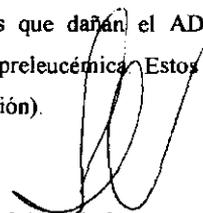
Gastrointestinales: Se han observado náusea y vómitos agudos con frecuencia y pueden ser severos. Estos trastornos pueden ser aliviados mediante terapia antiemética. Mucositis (istomatitis y esofagitis) puede ocurrir de 5 a 10 días luego de iniciada la administración del medicamento. El efecto puede ser severo, el cual conduce a la ulceración y, así, representa un sitio de origen para infecciones severas. El régimen de dosis consistente en la administración de DOXORUBICINA durante el transcurso de 3 días consecutivos, resulta en una mayor incidencia y severidad de mucositis. (Puede ocurrir ulceración y necrosis del colon, especialmente el ciego, lo cual conduce a hemorragia o infecciones posiblemente fatales). Esta reacción ha sido reportada en pacientes con leucemia no linfocítica aguda tratados con un curso de 3 días de duración a base de DOXORUBICINA, combinada con Citarabina. En ocasiones, se reportaron casos de anorexia y diarrea.

Vasculares: Se reportó fleboesclerosis, en especial cuando se han utilizado venas muy pequeñas o una misma vena para aplicar el medicamento en reiteradas oportunidades. El rubor facial puede ocurrir si la inyección es administrada con demasiada rapidez.

Locales: Si durante la administración del medicamento se produjere extravasación de DOXORUBICINA, ocurrirán celulitis severa y vesicación. Además, se reportó la formación de estrias eritematosas a lo largo de la vena próxima al sitio donde se aplicó la inyección.

Hematológicas: En muy pocos pacientes, concurrentemente tratados con DOXORUBICINA en asociación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, se observó leucemia mieloide secundaria aguda, con o sin fase preleucémica. Estos casos podían tener un período de latencia breve (de 1 a 3 años de duración).


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 16
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

5136



Reacciones de Hipersensibilidad: En ocasiones, se reportaron fiebre, escalofríos y urticaria. También puede ocurrir anafilaxis. Se reportó un caso de aparente sensibilidad de cruzamiento con Lincomicina.

Otras Reacciones Adversas Reportadas: Raramente, conjuntivitis y lagrimeo.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis aguda con DOXORUBICINA incrementa el efecto tóxico de mucositis, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el seguimiento del paciente severamente mielosuprimido con internación y administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas y tratamiento sintomático de mucositis. Puede considerarse el uso del factor de crecimiento hemopoyético. La dosis acumulativa de DOXORUBICINA aumenta el riesgo de cardiomiopatía y del trastorno congestivo cardíaco resultante. El tratamiento consiste en el manejo vigoroso del trastorno congestivo cardíaco con preparados de compuestos digitálicos, diuréticos y reductores de carga posterior como, por ejemplo, inhibidores ACE.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (01) 4962-6666/ 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (01) 4654-6648/ 4658-7777

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

“...Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica...”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente entre menor de 30° C, protegido de la luz en su estuche original.


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 17
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230

3136



PRESENTACIÓN

DOXORUBICINA 50 LAN

Envases conteniendo 1 frasco-ampolla.

DOXORUBICINA 10 LAN

DOXORUBICINA 10 mg. Envases conteniendo 1 frasco-ampolla y 1 ampolla solvente.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

Código ATC: L01DB01

Fecha de última revisión:


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 18
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3 3 6



PROYECTO DE ESTUCHE

DOXORUBICINA 50 LAN
Doxorubicina Clorhidrato 50 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DOXORUBICINA 50 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	50,00 mg
Manitol	250,00 mg
Lactosa	250,00 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente entre menor de 30° C, protegido de la luz en su estuche original.

Presentación: 1 frasco-ampolla

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

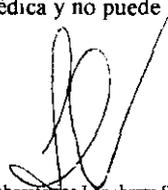
Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”


Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
ApoDERada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 20
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

3 1 3 6



PROYECTO DE ESTUCHE

DOXORUBICINA 10 LAN
Doxorubicina Clorhidrato 10 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DOXORUBICINA 10 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	10,00 mg
Manitol	50,00 mg
Lactosa	50,00 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Agua para inyectables.....10 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente entre menor de 30° C, protegido de la luz en su estuche original.

Presentación: 1 frasco-ampolla y 1 ampolla solvente.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

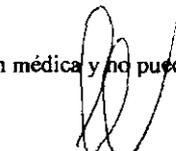
Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A. 21
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230

PROYECTO DE ROTULO



DOXORUBICINA 50 LAN

3 1 3 6

Doxorubicina Clorhidrato 50 mg
INYECTABLE LIOFILIZADO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

DOXORUBICINA 50 LAN

Cada frasco-ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	50,00 mg
Manitol	250,00 mg
Lactosa	250,00 mg

POSOLOGIA

Ver prospecto en el interior del envase

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente entre menor de 30° C, protegido de la luz en su estuche original.

CONTENIDO: 50mg

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

Laboratorio Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorio Lanpharm S.A. 22
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230