



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-55576437-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-55576437-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CITARABINA MICROSULES / CITARABINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CITARABINA 100 mg – 500 mg – 1 g – 2 g; aprobada por Certificado N° 51.909.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CITARABINA MICROSULES / CITARABINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, CITARABINA 100 mg – 500 mg – 1 g – 2 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-21528947-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en

el documento IF-2019-21528462-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.909, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2018-55576437-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.21 14:27:36 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: 2019.05.21 14:27:38 -0300'

Proyecto de Prospecto Interno

Industria Argentina

CITARABINA MICROSULES

100 mg – 500 mg – 1 g – 2 g

CITARABINA

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV, SC e Intratecal

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

CITARABINA MICROSULES	100 mg	500 mg	1 g	2 g
Citarabina	100 mg	500 mg	1 g	2 g

Acción Terapéutica

Antineoplásico, antimetabolito. ATC: L01BC01

Indicaciones

- Citarabina asociada con otras drogas antineoplásicas está indicada para inducir la remisión de leucemia aguda no linfocítica en adultos y niños.
- Tratamiento de leucemia linfocítica aguda y de la crisis blástica de leucemia mielocítica crónica.
- Profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea (administración intratecal).

Acción Farmacológica

Citarabina es un agente antineoplásico sintético. El mecanismo de acción exacto no es totalmente conocido. Se conoce que la droga actúa como un antimetabolito interfiriendo en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) en la fase S. El mecanismo de acción sería probablemente la inhibición de la conversión de citidina a deoxicitidina. Su acción citotóxica también incluye la incorporación de Citarabina al ADN y el ARN produciendo alteraciones cromosómicas.

La Citarabina actúa preferentemente sobre tejidos con alto grado de proliferación celular.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

GABRIEL SAEZ
DIRECTOR TÉCNICO
MIN 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.L.A.

Citarabina también tiene actividad inmunosupresora.

Otras propiedades importantes de Citarabina incluye un efecto sinérgico con otras drogas tales como agentes alquilantes, tiopurinas y antibióticos antraciclinas y una efectividad clínica que depende del esquema de administración.

Farmacocinética

Biodisponibilidad: Luego de administración subcutánea el pico de concentración plasmática se obtiene entre 20 y 60 minutos y es menor que luego de la administración intravenosa.

Distribución: Citarabina se distribuye bien en el Sistema Nervioso Central. A dosis alta en infusión de 3 g/m² la concentración es 10 veces mayor que a dosis habitual pero es sólo el 1% de los niveles obtenidos por administración intratecal. Altas concentraciones se alcanzan en las lágrimas y pueden producir conjuntivitis en algunos pacientes.

Metabolismo: Citarabina es metabolizada primariamente en el hígado por la citidindeaminasa a uracilarabinosa.

Su principal metabolito el 1-beta-D-furanouracilarabinosa (ARA-U) es inactivo y representa el 80% de una dosis intravenosa única.

La vida media plasmática es de 1 a 3 horas y en tanto que la vida media de eliminación del LCR es de 2 horas.

Excreción: dentro de las 24 horas casi el 80% de la dosis administrada se elimina por orina; el 90% es excretado como ARA-U.

Datos preclínicos sobre seguridad

La principal toxicidad de citarabina limitante de dosis observada en todas las especies estudiadas es la mielosupresión, manifestada por megaloblastosis, reticulocitopenia, leucopenia y trombocitopenia. Otros órganos diana incluyen hígado, riñón y cerebro. Citarabina produce daño cromosómico extenso, incluyendo rotura de las cromátidas y se han descrito también transformaciones malignas en células de roedores en cultivo. La citarabina es embriotóxica y teratogénica y produjo toxicidad peri y postnatal en diversas especies. Aunque no se han comunicado estudios formales de fertilidad, se observaron alteraciones en la cabeza de los espermatozoides tras el tratamiento con citarabina en ratones.

GABRIEL SAEZ

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

FARMACÉUTICA
M.N. 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

Posología- Modo de Administración

Citarabina no es activa por vía oral.

Citarabina puede ser administrada por: vía intravenosa, (por inyección o infusión), vía subcutánea o vía intratecal.

Para administración intratecal: Citarabina debe ser reconstituída con solución salina normal, libre de preservativos y de alcohol y debe ser usada inmediatamente.

Para uso parenteral: reconstituída con agua estéril para inyección y con alcohol bencílico (0,945%) es estable por 48 horas a temperatura entre 20-25°C. Cuando se diluye con agua para inyectable, dextrosa al 5% en agua o cloruro de sodio 0,9%, el 94% a 96% de la droga permanece estable por 192 horas a temperatura ambiente. Sin embargo una buena práctica recomienda el uso inmediatamente de preparada la solución.

1) Leucemia linfocítica aguda:

Un esquema de tratamiento consiste en 3 ciclos de 5 días de Citarabina en infusión continua a razón de 200 mg/m² de superficie corporal o bien en tratamiento combinado con metotrexato 3 ciclos alternativos de Citarabina a dosis de 150 mg/m² IV cada 12 horas durante 6 días.

2) Leucemia aguda no linfocítica:

La dosis usual es de 100 mg/m²/día en infusión IV continua durante 7 días, en combinación con otros agentes antineoplásicos. Alternativamente se pueden dar 100 mg/m² por vía IV cada 12 horas por 7 días.

Para **inducción de remisión** puede usarse en combinación con Daunorrubicina o Mitoxantrona a dosis de 100 mg/m² de Citarabina por 7 días y ciclos subsecuentes de 5 días Daunorrubicina 45 mg/m² (pacientes mayores de 60 años) los días 1,2, y 3 del primer ciclo y los días 1 y 2 de los ciclos posteriores. Mitoxantrona a razón de 12 mg/m²/día en los días 1 a 3 de los ciclos de Citarabina.

3) Leucemia mielocítica aguda:

Tratamiento: dosis altas de 3 g/m² de superficie corporal en infusión de 3 horas cada 12 horas durante 2 días y luego combinada con mitoxantrona los días 3,4 y 5.

La *dosis para inducción* es de 100 mg/m² de superficie corporal o 3 mg/kg de peso corporal por día en infusión continua de 24 horas o en inyección IV rápida de la dosis dividida cada 12 horas durante 5 días, repitiendo el mismo tratamiento cada 2 semanas. La *dosis de mantenimiento* es de 1 mg/kg de peso /día por vía subcutánea, una o dos veces por semana.

GABRIEL SAEZ

FARMACEUTICO

DIRECTOR TECNICO

MICROBIOS Y ANTIBIOTICA

S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

4) Leucemia meníngea:

Se utiliza la vía intratecal a razón de 5 a 75 mg/m² de superficie corporal. La frecuencia de administración varía desde 1 vez por día durante 4 días a 1 vez por día cada 4 días. La dosis más frecuentemente usada es de 30 mg/m² de superficie corporal cada 4 días hasta que el líquido cefalorraquídeo se normalice. La dosis depende de la severidad de las manifestaciones del sistema nervioso central y de la respuesta a terapias previas.

La Citarabina por vía intratecal puede causar toxicidad sistémica por lo cual está indicado un cuidadoso monitoreo del sistema hemopoyético.

Modo de preparación: los frascos-ampolla de 100 mg, 500 mg, 1 g y 2 g se deben reconstituir con 5 ml, 10 ml, 10 ml y 20 ml respectivamente con una solución de agua estéril para inyección con alcohol bencílico al 0,945%. Esta solución con alcohol bencílico no puede ser usada para administración intratecal. En este caso se debe reconstituir en solución salina normal libre de conservadores.

Infusión: se recomienda una concentración máxima de 60 mg/ml en 500 ml de fluido (dextrosa 5% cloruro de sodio 0,9%) y administrar durante 15 minutos. Si la dosis es mayor a 1 g/m² de superficie corporal la infusión se debe realizar en 2 horas o más.

Población pediátrica

Las dosis en niños son similares a las dosis en adultos. No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en lactantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que el hígado es el principal lugar de la inactivación de la citarabina y de su metabolito, el uracil arabinósido, que se excretan en la orina. El metabolito no es farmacológicamente activo aunque su acumulación en el sistema nervioso central puede dar lugar a una toxicidad cerebelosa aguda. Sobre esta base, se recomienda que el límite para la sustancia relacionada, el uracil arabinósido, no sea superior a 0,2 mg/ml para garantizar una mayor seguridad del paciente.

No existe suficiente información procedente de estudios clínicos que permitan hacer recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSUL ES ARGENTINA

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Pacientes de edad avanzada

Se ha informado que la edad avanzada es un factor de riesgo de toxicidad neurológica incluyendo toxicidad del cerebelo. La citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada (pacientes mayores de 60 años).

Consideraciones de seguridad para el manejo de drogas oncológicas:

El personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales puede estar expuesto a cierto riesgo debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad, y/o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo actual es desconocido. Los paneles de avisos de la USP recomiendan el manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Las precauciones que se sugieren incluyen:

- Uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de los medicamentos parenterales y el uso de guantes y máscaras quirúrgicas disponibles.
- Uso de una técnica apropiada para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo y operador durante al transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento adecuado del personal en esta técnica).
- Disposición cuidadosa y apropiada de agujas, jeringas, recipientes, ampollas y medicamentos en desuso.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a Citarabina.
- Embarazo.
- Lactancia.

Advertencias

Sólo los médicos oncólogos deberán usar Citarabina para terapia de inducción. Los pacientes deberán ser tratados en un centro apropiado que posea laboratorio y medios de soporte para atender la aparición de toxicidad. El principal efecto tóxico es la mielosupresión con leucopenia, trombocitopenia y anemia. Signos menores de toxicidad incluyen náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Disfunción hepática.

GABRIEL SAEZ
FARMACEÚTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
MICROSUBSISTEMAS S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

El médico debe decidir la relación riesgo beneficio en cuanto a la toxicidad frente al beneficio para el paciente.

Además el médico deberá conocer en su totalidad las características y uso de Citarabina.

Los pacientes bajo tratamiento con Citarabina deberán realizar un monitoreo diario del recuento de plaquetas y leucocitos debido al efecto mielosupresor de Citarabina que puede derivar en infecciones por disminución de la defensa inmunológica o en hemorragias causadas por trombocitopenia.

Se ha reportado un caso de anafilaxia con insuficiencia cardiorespiratoria aguda inmediata a la administración intravenosa de Citarabina.

Se ha descrito toxicidad grave, y en ocasiones mortal, del SNC y los aparatos digestivo y respiratorio (distintas de las observadas con pautas terapéuticas convencionales de citarabina) tras administrar algunas pautas posológicas experimentales de citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible; disfunción cerebral y cerebelosa, normalmente reversible; somnolencia; convulsiones; úlceras gastrointestinales graves, incluyendo neumatosis quística intestinal, que provoca peritonitis; septicemia y absceso hepático, y edema pulmonar.

Precauciones

Se debe considerar la suspensión del tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a $50.000/\text{mm}^3$ o cuando los granulocitos estén por debajo de $1000/\text{mm}^3$.

El recuento de células sanguíneas puede disminuir hasta 12 ó 24 días luego de finalizado el tratamiento.

La administración de inyección intravenosa a altas dosis puede desencadenar episodios de vómitos y náuseas por varias horas. Este problema disminuye cuando la droga se utiliza por infusión.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal la toxicidad sobre el SNC aumenta; en estos casos se debe usar la droga con precaución y eventualmente disminuir la dosis.

Se deben realizar monitoreos periódicos hematológicos y de las funciones hepática y renal y medular.

Al igual que otros agentes citotóxicos, citarabina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas

GABRIEL SAEZ

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre, así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Se tendrá precaución en pacientes a quienes se administre la citarabina en terapia combinada con glucósidos cardíacos, con otros agentes quimioterápicos y con agentes antiinfecciosos como gentamicina y fluorocitosina.

Se han reportado casos de pancreatitis aguda en pacientes que recibieron Citarabina por infusión continua con tratamiento previo con L-asparaginasa.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas graves, desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, la mayoría de ellos en personas jóvenes y adolescentes a los que se les había administrado citarabina por vía intravenosa en combinación con metotrexato por vía intratecal.

Efectos inmunosupresores/aumento de la sensibilidad a infecciones.

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos, incluyendo citarabina, puede provocar infecciones graves o mortales. En pacientes en tratamiento con citarabina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

La administración intravenosa del conservante alcohol bencílico se ha asociado con un acontecimiento adverso grave y mortal en pacientes pediátricos, incluyendo neonatos, caracterizado por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, respiración jadeante, fallo cardiovascular y anomalías hematológicas ("Síndrome de distrés respiratorio").

Aunque una dosis terapéutica normal de producto libera habitualmente unas cantidades de alcohol bencílico que son significativamente inferiores a las notificadas en relación al síndrome de distrés respiratorio, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad de desintoxicación del hígado.


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Los niños prematuros y de bajo peso al nacer son los que tienen más posibilidades de desarrollar toxicidad.

Si se administra citarabina a dosis altas o por vía intratecal, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico. Se puede utilizar suero salino al 0,9% libre de conservantes para la reconstitución.

En algunos pacientes, se ha producido tromboflebitis en el lugar de la inyección o perfusión y en el lugar de la inyección subcutánea. Raramente se ha observado dolor e inflamación.

Interacciones Medicamentosas

Digoxina: se observa una disminución de la concentración plasmática estable y de la eliminación renal de glicósido.

Digitoxina: no se modifica su concentración plasmática en el uso conjunto por lo cual puede ser una alternativa de tratamiento en pacientes que necesiten utilizar digitálicos.

Gentamicina: cuando se utiliza con Citarabina disminuye su acción terapéutica frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Se deberá reevaluar la terapia antibacteriana en estos casos.

Fluorocitosina: existe una inhibición de su acción al ser administrada con Citarabina.

Vacunas a virus vivos: no deben ser administradas a pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores como Citarabina. Al menos tres meses de intervalo deben transcurrir para la vacunación luego de quimioterapia. Existe el riesgo de infección por los virus vivos de la vacuna que puede resultar fatal para el paciente.

Incompatibilidad: Citarabina es incompatible de soluciones con 5-fluorouracilo y Metotrexato.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

No se describen. Eventualmente puede presentarse un aumento de TGP, TGO, bilirrubina y fosfatasa alcalina que indicaría toxicidad hepática.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Trastornos de la fertilidad

Daños cromosómicos importantes incluyendo disrupción cromosómica y transformación maligna de células se han descrito en animales.

Embarazo. Efectos Teratogénicos.

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.S.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Citarabina es teratogénica en especies animales. En humanos los efectos de la quimioterapia son impredecibles. Se han reportado casos de neonatos con malformaciones varias y de niños nacidos normales. Su uso se contraindica en el embarazo principalmente en el 1er trimestre.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con citarabina.

Lactancia: si bien se desconoce si la droga se excreta por leche materna debido a los probables efectos adversos sobre el niño, su uso durante la lactancia no se aconseja,

Fertilidad

La citarabina puede ser genotóxica. Los hombres que están siendo tratados con citarabina deberían usar métodos contraceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses después una vez finalizado. Se les habrá de informar de la posibilidad de preservar semen antes de comenzar el tratamiento con citarabina debido al potencial riesgo de infertilidad tras el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No ha habido notificaciones que explícitamente relacionaran los efectos del tratamiento con citarabina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que reciben quimioterapia pueden experimentar una reducción de la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria, y debe advertírseles de esta posibilidad y de que deben evitar estas tareas en tal caso.

Reacciones Adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Citarabina es un potente supresor de la médula ósea. En consecuencia, anemia, leucopenia y trombocitopenia son las principales reacciones adversas junto con megaloblastosis y disminución de los reticulocitos. La gravedad de éstas depende de la dosis y pauta de dosificación. Pueden aparecer también cambios morfológicos en las células del frotis sanguíneo.

Tras la administración de citarabina durante 5 días en perfusión lenta o inyección rápida de 50 mg/m² a 600 mg/m², la depresión de las células blancas de la médula ósea sigue un curso bifásico. Independientemente de los recuentos iniciales, los niveles de dosis o la pauta de dosificación, se

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECCION TECNICO
M. N. 12813
MICROSUJES 4300 111NA
d. D. C. A. U. A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

produce un descenso inicial que comienza durante las primeras 24 horas llegando al punto más bajo entre los días 7 y 9, seguido de un breve ascenso que alrededor del día 12 alcanza el punto más alto.

Una segunda y más profunda caída alcanza su punto más bajo entre los días 15-24 seguido de un rápido ascenso a los niveles basales en los 10 días posteriores.

Infecciones e infestaciones

El tratamiento con citarabina, sola o en combinación con otros inmunosupresores, se ha relacionado con la aparición de infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofiticas. Estas infecciones pueden ser leves o, en algunos casos, graves y mortales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Síndrome de la citarabina

El síndrome de la citarabina se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo/articular, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Ocurre aproximadamente 6-12 horas después de su administración. Pueden emplearse corticoesteroides como profilaxis y tratamiento; si el paciente responde al tratamiento con corticoides, se puede continuar con el tratamiento con citarabina.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas notificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones:	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección ^a
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Muy frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, recuento de reticulocitos

GABRIEL SAEZ

PHARMACEUTICO

DIRECTOR TECNICO

MICHES S.A. de S.O.I.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

	disminuido
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares:	
Frecuencia no conocida	Conjuntivitis ^b
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia no conocida	Pericarditis, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares:	
Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuencia no conocida	Disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
Trastornos hepatobiliares:	
Muy frecuentes	Función hepática anormal
Frecuencia no conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes	Alopecia, erupción
Frecuentes	Úlcera de la piel
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes	Síndrome de la citarabina

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
N.º 12813
FARMACIA DGA # ANMAT
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Trastornos renales y urinarios:	
Frecuencia no conocida	Alteración renal, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, reacción en la zona de inyección ^c
Exploraciones complementarias:	
Muy frecuentes	Biopsia anormal de médula ósea, frotis de sangre anormal
^a Puede ser leve, pero se podría agravar y llegar, en ocasiones, a ser mortal. ^b Puede cursar con erupción y ser hemorrágica con tratamientos en dosis altas. ^c Dolor e inflamación en la zona subcutánea de inyección.	

Reacciones adversas a dosis altas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas en asociación con el tratamiento en dosis altas

Tabla de reacciones adversas (dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuencia no conocida	Cambio de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia
Frecuencia no conocida	Coma, convulsión, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes	Trastorno de la córnea
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía ^b , bradicardia sinusal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
S.A. de S.C.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Trastornos gastrointestinales:	
Frecuentes	Colitis necrosante
Frecuencia no conocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatosis intestinal, peritonitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuencia no conocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	Exfoliación de la piel

^aEl cambio de personalidad se notificó en asociación con la disfunción cerebral y cerebelosa.

^bCon muerte subsiguiente.

Otras reacciones adversas

En los pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m²), con y sin otros quimioterapéuticos (amsacrina, daunorubicina, etopósido), se ha notificado una neumonitis intersticial difusa, sin causa evidente, que puede haber estado relacionada con citarabina.

Después de un tratamiento experimental a dosis altas con citarabina para el tratamiento de leucemia recidivante se ha notificado síndrome de distrés respiratorio agudo que evolucionó rápidamente a edema pulmonar, y cardiomegalia radiológicamente significativa; se ha notificado desenlace mortal.

Administración intratecal

Las reacciones adversas más frecuentes que se han notificado tras la administración intratecal son náuseas, vómitos y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se han notificado casos de paraplejía. También se notificaron casos de leucoencefalopatía necrosante con o sin convulsiones; algunos de estos pacientes también habían sido irradiados a nivel del sistema nervioso central y tratados con metotrexato e hidrocortisona. Se han notificado también casos de neurotoxicidad aislada. Se han notificado dos casos de ceguera en pacientes cuyo tratamiento había consistido en quimioterapia sistémica, radiación profiláctica a nivel del sistema nervioso central y citarabina administrada por vía intratecal.

GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

No existe antídoto para tratar la sobredosis de citarabina. Se habrá de interrumpir el tratamiento si hay algún indicio de sobredosificación. Tratar la mielosupresión resultante con transfusiones sanguíneas totales o plaquetarias y, si fuera necesario, con antibióticos. Doce dosis de 4,5g/m² por perfusión intravenosa durante una hora cada 12 horas, induce toxicidad irreversible y mortal en el sistema nervioso central.

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

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

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777”

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

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

Conservar preferentemente entre 15° y 30°C, protegido de la luz

Una vez reconstituido la solución puede ser conservada durante 24-48 horas a temperatura inferior a 25°C.


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA
Nº 12813
MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2018-56034892-APN-DGA#ANMAT

Presentación

CITARABINA MICROSULES 100 mg, 500 mg, 1 g y 2 g: envases con 1, 3, 5, 10 y 50 frascos-ampolla.

La última para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.909

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5

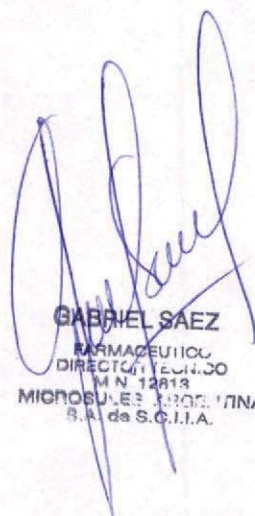
B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaboración: Palpa 2870 (C1426DPB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M N 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55576437- MICROSULES - Prospectos - Certificado N°51909

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 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: 2019.04.09 15:34:04 -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: 2019.04.09 15:34:07 -0300'

Prospecto: información para el paciente

Industria Argentina

CITARABINA MICROSULES

100 mg – 500 mg – 1 g – 2 g

CITARABINA

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

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 farmacéutico.

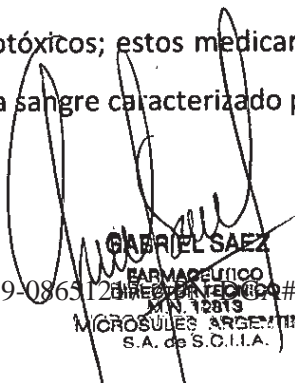
Contenido del prospecto

1. Qué es Citarabina Microsules y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Citarabina Microsules
3. Cómo utilizar Citarabina Microsules
4. Posibles efectos adversos de Citarabina Microsules
5. Conservación de Citarabina Microsules
6. Información adicional de Citarabina Microsules

1.- Qué es Citarabina Microsules y para qué se utiliza

Citarabina Microsules se utiliza en niños y en adultos. El principio activo es la citarabina.

Citarabina forma parte de un grupo de medicamentos llamados citotóxicos; estos medicamentos se emplean en el tratamiento de las leucemias agudas (cáncer de la sangre caracterizado por un


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
IF-2019-08631237-AR#ANMAT
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.A.

exceso de leucocitos). Citarabina interfiere con el crecimiento de las células neoplásicas, que finalmente son destruidas.

Citarabina también se utiliza para inducir y mantener la remisión de la leucemia aguda.

La inducción de la remisión es un tratamiento intensivo que tiene el objetivo de forzar una reducción de la leucemia. Cuando funciona, el equilibrio de las células sanguíneas se normaliza y su salud mejora. Este período de relativa salud se denomina remisión.

El tratamiento de mantenimiento es un tratamiento de menor intensidad cuyo objetivo es hacer que la remisión dure el mayor tiempo posible. Se utilizan dosis bastante bajas de citarabina para mantener la leucemia controlada y evitar que se recrudezca.

2. Qué necesita saber antes de usar Citarabina Microsules

No use Citarabina Microsules

- Si es alérgico (hipersensible) a la citarabina.
- Si ya está tomando medicamentos que han provocado una reducción de los valores del hemograma debido a supresión de la médula ósea (el tejido que tiene la capacidad de generar células sanguíneas).

Tenga especial cuidado con Citarabina Microsules

- Si su médula ósea está afectada, el tratamiento deberá iniciarse bajo una atenta supervisión médica.
- Si tiene problemas hepáticos.
- La citarabina reduce marcadamente la producción de células sanguíneas en la médula ósea. Ello puede incrementar la predisposición a infecciones o hemorragia. Las cifras de células sanguíneas pueden seguir reduciéndose hasta una semana después de suspender el tratamiento. Su médico realizará análisis de sangre periódicos y examinará su médula ósea si es necesario.
- Pueden producirse efectos adversos graves y a veces potencialmente mortales en el sistema nervioso central, los intestinos o los pulmones.
- Durante el tratamiento con citarabina deberán monitorizarse sus funciones hepática y renal. Si su hígado y/o riñón no funciona adecuadamente antes del tratamiento, la citarabina sólo podrá administrarse con las máximas precauciones.
- Los niveles de ácido úrico (que demuestran que las células neoplásicas han sido destruidas) en su

IF-2019-08651217

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR GENERAL
MAT. 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

sangre (hiperuricemia) pueden ser altos durante el tratamiento. Su médico le dirá si tiene que tomar algún medicamento para controlarlo.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, así como en los siguientes casos:

- Si recibe medicamentos que contienen 5-fluorocitosina (un medicamento utilizado para tratar infecciones fúngicas).
- Si toma medicamentos que contienen digitoxina o beta-acetildigoxina, que se utilizan para tratar ciertas afecciones cardíacas.
- Si toma gentamicina (un antibiótico para tratar las infecciones bacterianas).
- Si recibe medicamentos que contienen ciclofosfamida, vincristina y prednisona, que se utilizan en programas de tratamiento del cáncer.

Embarazo y lactancia

No deberá quedarse embarazada mientras usted o su pareja se estén tratando con citarabina. Si es una persona sexualmente activa se le recomienda utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar embarazos durante el tratamiento, con independencia de su sexo. La citarabina puede provocar anomalías congénitas, por lo que es importante que si cree que está embarazada se lo comunique a su médico. Tanto hombres como mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores.

Deberá suspenderse la lactancia antes de iniciar el tratamiento con citarabina, ya que este medicamento podría ser perjudicial para los lactantes.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento del cáncer en general puede afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir o usar máquinas. En caso de que esté afectado no deberá conducir ni usar máquinas.3.-

3.-Cómo utilizar Citarabina Microsules

Forma y vías de administración

La citarabina se le administrará mediante perfusión en una vena (a través de "goteo") o mediante inyección en el hospital, bajo la supervisión de especialistas. Su médico decidirá la dosis a administrar y el número de días de tratamiento que recibirá en función de su estado.

Posología

Su médico determinará la dosis de citarabina basándose en un su estado, y según su peso o superficie corporal y de si está en tratamiento de inducción o de mantenimiento. Su superficie corporal se calculará en función de su peso y su altura.

Durante el tratamiento requerirá exploraciones frecuentes, que incluirán análisis de sangre. Su médico le dirá con qué frecuencia es necesario hacerlo, y se encargará de realizar análisis regulares de:

- Sangre, para comprobar si presenta cifras de células sanguíneas bajas que requieran tratamiento.
- Hígado (también mediante análisis de sangre) para comprobar que la citarabina no afecta negativamente a su función.
- Riñones (también mediante análisis de sangre) para comprobar que la citarabina no afecta negativamente a su función.
- Niveles de ácido úrico en sangre: la citarabina podría incrementar los niveles de ácido úrico en la sangre. Si sus niveles de ácido úrico son demasiado altos podría administrársele otro medicamento.

Si usa más Citarabina Microsules de lo que debiera

Las dosis altas pueden agravar los efectos adversos, como por ejemplo las úlceras bucales, o podrían reducir la cifra de leucocitos y plaquetas (que contribuyen a la coagulación sanguínea) en la sangre. En tal caso, quizá necesite antibióticos o transfusiones de sangre. Las úlceras bucales pueden tratarse para reducir las molestias durante el proceso de curación.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

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

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


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES FARMAT
S.A. de S.C.I.L.A.

IF-2019-08651217-

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

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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

4.-Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos de la citarabina dependen de la dosis. El tracto digestivo suele ser el órgano más afectado, así como la sangre.


Las frecuencias de efectos adversos se definen empleando las siguientes convenciones:

muy frecuentes: afectan a más de 1 usuario de cada 10
frecuentes: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100
poco frecuentes: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1.000
raros: afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 10.000
muy raros: afectan a menos de 1 usuario de cada 10.000
frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Las reacciones adversas marcadas con asterisco (*) son debidas únicamente a altas dosis de citarabina.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 usuario de cada 10)

- cambio en la morfología de las células de la médula ósea y del frotis de sangre periférica
- depresión de la médula ósea
- neurotoxicidad, cefalea, alteraciones cerebrales y cerebelares*, somnolencia*
- agua en los pulmones* (edema pulmonar), insuficiencia respiratoria grave* (distrés respiratorio agudo)
- dificultad en la deglución (disfagia), dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, úlcera o inflamación bucal/anal
- erupción, alopecia
- infecciones, septicemia (inmunosupresión), neumonía
- fiebre, síndrome de la citarabina, inflamación en la zona de la inyección (tromboflebitis)


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
IF-2019-08651217-7
M.N. 12613
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.


- disfunción hepática

Frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 100)

- cantidad insuficiente de eritrocitos (anemia), leucocitos (leucopenia) y plaquetas (trombocitopenia), alteraciones de las células sanguíneas (megaloblastosis)
- pérdida de apetito
- ulceración de la piel, descamación, efectos reversibles en la piel, tales como enrojecimiento (eritema), ampollas, sarpullido, urticaria
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis)
- efectos reversibles en el hígado, como elevación de las enzimas
- efectos reversibles en los ojos, como dolor ocular con hemorragia (conjuntivitis hemorrágica) con deterioro visual, sensibilidad a la luz (fotofobia), escozor ocular u ojos llorosos e inflamación de la córnea (queratitis)
- inflamación intestinal grave* (colitis necrosante)
- afectación cerebral o cerebelosa con reducción de la conciencia*
- dificultades de habla* (disartria)
- movimientos oculares anómalos* (nistagmo)
- niveles de ácido úrico en sangre anormalmente altos (hiperuricemia)

Poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 usuarios de cada 1.000)

- dolor de garganta
- reacciones alérgicas graves (anafilaxia), que pueden provocar disnea o mareos
- inflamación y úlceras en el esófago
- quistes intestinales
- úlcera cutánea
- prurito
- infección en la zona de la inyección
- manchas marrones/negras en la piel (lentigo)
- piel y globos oculares amarillentos (ictericia)
- disnea


GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 12813
 MICROFARMACIAS S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-08651217-ARN-01-2019-MAT

- dolor muscular y articular
- inflamación de la membrana que rodea el corazón (pericarditis)
- disfunción renal
- incapacidad de miccionar (retención urinaria)
- dolor en el pecho
- sensación de quemazón en las palmas de las manos y las plantas de los pies

Muy raros (afectan a menos de 1 usuario de cada 10.000)

- inflamación de las glándulas sudoríparas (hidradenitis ecrina neutrofílica)
- pulso irregular (arritmias)


Frecuencia no conocida

- recuento disminuido de reticulocitos
- enfermedad del músculo cardíaco* (miocardiopatía), agrandamiento anormal del corazón* (cardiomegalia)
- inflamación de los nervios (neuritis), mareo, coma*, afecciones del sistema nervioso* (neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensitiva), convulsiones
- inflamación y cicatrización del tejido pulmonar* (neumonitis intersticial difusa)
- úlcera gastrointestinal grave*, peritonitis*, necrosis intestinal*
- edema alérgico
- absceso hepático*, daño hepático*, aumento de la bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia)*
- cambio de personalidad*
- destrucción anómala de los músculos (rabdomiólisis)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a Microsules Argentina S.A. de S.C.I.I.A.

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


GABRIEL SAEZ
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2019-08651217-APN/12813
 MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT

responde 0800-333-1234"

5. Conservación de Citarabina Microsules

Conservar preferentemente entre 15° y 30°C, protegido de la luz

Una vez reconstituido la solución puede ser conservada durante 24-48 horas a temperatura inferior a 25°C.

6. Información adicional de Citarabina Microsules

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

CITARABINA MICROSULES	100 mg	500 mg	1 g	2 g
Citarabina	100 mg	500 mg	1 g	2 g

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica

Presentación

CITARABINA MICROSULES 100 mg, 500 mg, 1 g y 2 g: envases con 1, 3, 5, 10 y 50 frascos-ampolla.

La última para uso hospitalario exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.909

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

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


Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Fecha última revisión:


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

IF-2019-08651217-A11-19191311-ANMAT
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55576437- MICROSULES - Inf. pacientes - Certificado N°51909.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 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: 2019.04.09 15:33:19 -03'00'

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: 2019.04.09 15:33:21 -03'00'