República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-9048-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 5 de Septiembre de 2018

Referencia: EX–2018-33912371-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX–2018-33912371-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ROXORIN / DOXORUBICINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA 10 mg/5ml – 50 mg/15ml; aprobada por Certificado N° 44.409.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ROXORIN / DOXORUBICINA Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, DOXORUBICINA 10 mg/5ml – 50 mg/15ml;, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos (Rótulo 10 mg/5 ml): IF2018-39343625-APN-DERM#ANMAT,

(Rótulo 10 mg/5 ml UHE): IF-2018-39343534-APN-DERM#ANMAT, (Rótulo 50 mg/15ml): IF-2018-39343457-APN-DERM#ANMAT, (Rótulo 50 mg/15 ml UHE): IF-2018-39343366-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-39343718-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-39343805-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.409, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX–2018-33912371-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.05 09 43:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09 05 09.44 06 -03'00'

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

PROYECTO DE ROTULO

ROXORIN®
DOXORUBICINA 10 mg/5 ml
Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	10 mg
Manitol	50 mg
Lactosa	50 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyección	5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Antibiótico citotóxico antraciclínico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez efectuada la reconstitución, la solución se debe conservar en heladera y utilizarse dentro de las 24 hs.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla con su respectiva ampolla disolvente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

1

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

ANMAT FOLIO Nº 42 MESA DE ENTRADAS

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 44.409

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios IBC S.A.
Laboratorios Kemex S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Kemex S.A.
Andreani Logística S.A.

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 5 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyentes.

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39343625-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: Rótulo 10 mg-5 ml EX-2018-33912371 Certificado N°44409

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:45:33 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:45:33 -03'00'

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

PROYECTO DE ROTULO

ROXORIN®
DOXORUBICINA 10 mg/5 ml
Inyectable Liofilizado

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	10 mg
Manitol	50 mg
Lactosa	50 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyección	5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Antibiótico citotóxico antraciclinico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez efectuada la reconstitución, la solución se debe conservar en heladera y utilizarse dentro de las 24 hs.

PRESENTACION

Envase conteniendo 50 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas de diluyente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

ANMAT FOLIO Nº 45 MESA DE ENTRADAS

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 44.409

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios IBC S.A.
Laboratorios Kemex S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Kemex S.A.
Andreani Logística S.A.

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 100 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyentes.

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39343534-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: Rótulo 10 mg-5 ml UHE EX-2018-33912371 Certificado N°44.409

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:45:15 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:45:16 -03'00'

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

ANMAT FOLIO Nº 46 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ROXORIN®
DOXORUBICINA 50 mg/ 15ml
Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	50 mg
Manitol	250 mg
Lactosa	250 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyección	15 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Antibiótico citotóxico antraciclínico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez efectuada la reconstitución, la solución se debe conservar en heladera y utilizarse dentro de las 24 hs.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla con su respectiva ampolla disolvente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

5

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios RICHMOND

ROXORIN®

ANMAT FOLIO Nº 47 MESA DE ENTRADAS

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 44.409

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios IBC S.A.
Laboratorios Kemex S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Kemex S.A.
Andreani Logística S.A.

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 5 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyentes.

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39343457-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: Rótulo 50 mg-15 ml EX-2018-33912371 Certificado N°44409

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:44:54 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:44:54 -03'00'

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

ANMAT FOLIO Nº 48 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ROXORIN®
DOXORUBICINA 50 mg/ 15ml
Inyectable Liofilizado

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	50 mg
Manitol	250 mg
Lactosa	250 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyección	15 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Antibiótico citotóxico antraciclínico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez efectuada la reconstitución, la solución se debe conservar en heladera y utilizarse dentro de las 24 hs.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 50 frasco-ampolla con su respectiva ampolla disolvente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

7

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

ANMAT FOLIO Nº 49 MESA DE ENTRADAS

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 44.409

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios IBC S.A.
Laboratorios Kemex S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Kemex S.A.
Andreani Logística S.A.

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 100 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyentes.

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39343366-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: Rótulo 50 mg-15 ml UHE EX-2018-33912371 Certificado N°44.409

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:44:31 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:44:32 -03'00'

Laboratorios
RICHMOND

ROXORIN®

PROYECTO DE PROSPECTO

ROXORIN®
DOXORUBICINA 10 mg/5ml, 50 mg/15ml
Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	10 mg	50 mg
Manitol	50 mg	250 mg
Lactosa	50 mg	250 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyección	5 ml	15 ml

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico. Antibiótico citotóxico antraciclínico.
Código ATC: L01DB01

INDICACIONES

Antimitótico y citotóxico. Doxorubicina ha sido utilizada con éxito para producir la regresión de una amplia variedad de condiciones neoplásicas incluyendo leucemia aguda, linfomas, sarcomas de tejido blando y osteogénicos, neoplasias pediátricas y tumores sólidos en adultos; en especial carcinomas de mama y pulmón.

Doxorubicina es frecuentemente utilizada en regímenes quimioterápicos combinados con otras drogas citotóxicas. Doxorubicina no puede ser utilizada como un agente antibacteriano.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 51 MESA DE ENTRADAS

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Doxorubicina es un agente antitumoral. Las células tumorales probablemente morirán a través de alteraciones inducidas por la droga en la síntesis de ácido nucléico aunque no se ha elucidado claramente el mecanismo de acción exacto aún.

El mecanismo de acción propuesto es:

Intercalación en la cadena de ADN (llevando a la inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas), formación de radicales libres altamente reactivos y superóxidos, quelación de cationes divalentes, inhibición de la Na-K ATPasa y la unión de la doxorubicina a ciertos constituyentes de las membranas celulares (en especial los lípidos de membrana, espectrina y cardiolipina). Las máximas concentraciones de droga se alcanzan en el pulmón, hígado, bazo, riñón, corazón, intestino delgado y médula ósea.

La doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa, la curva de eliminación plasmática de doxorubicina es trifásica y las vidas medias con de 12 minutos, 3,3 horas y 30 horas. La vida media de eliminación relativamente larga refleja la distribución de doxorubicina en un compartimiento profundo. Solamente cerca del 33 al 50% de la droga fluorescente o tritiada (o sus productos de degradación), respectivamente, pueden encontrarse en orina, bilis o heces por hasta 5 días posteriores a la administración intravenosa. El remanente de doxorubicina y sus productos de degradación parecen ser retenidos por largo tiempo en los tejidos corporales.

La unión plasmática de doxorubicina a proteínas plasmáticas, abarca desde 50-85%. El volumen de distribución es de 800-3500 l/m^2.

Doxorubicina no se absorbe luego de la administración oral; no cruza la barrera hematoencefálica.

El deterioro de la función hepática disminuye el aclaramiento de doxorubicina y sus metabolitos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 52 MESA DE ENTRADAS

En los pacientes con cáncer, doxorubicina es reducida a adriamicinol, que es un agente citotóxico activo. Esta reducción pareciera ser catalizada por reductasas aldo cetónicas citoplasmáticas y pH dependientes que se encuentran en todos los tejidos y juegan un rol importante en determinar la farmacocinética general de doxorubicina.

Las glicosidadas microsomales presentes en la mayoría de los tejidos clivan la doxorubicina y el adrianomicinol a agliconas inactivas. Las agliconas pueden sufrir O-desmetilación, seguida por conjugación con sulfato o ésteres glucurómicos, y excresión en la bilis.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACION

La vía de administración es por inyección intravenosa. Doxorubicina no debe ser administrada en forma intramuscular o subcutánea.

La dosis total de doxorubicina por ciclo puede variar de acuerdo a su uso dentro de un tratamiento específico (Ej. dado en monoterapia o en combinación con otro agente citotóxico) y de acuerdo a la indicación.

La solución es administrada por una vía de una infusión intravenosa corriente, en no menos de 3 minutos y no más de 10 minutos. Esta técnica minimiza el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa que puede llevar a celulitis severa, vesicación y necrosis. Una inyección en bolo no se recomienda debido al riesgo de extravasación, que puede ocurrir incluso en la presencia de retorno venoso adecuado al realizar aspiración con la jeringa.

La dosificación depende del tipo de tumor, función hepática y la quimioterapia concomitante.

La dosis en general se calcula en base a la superficie de área corporal. En monoterapia, la dosis estándar recomendada de doxorubicina por ciclo en adultos es de 60-75 mg/m^2 de área de superficie corporal. La dosis total inicial por ciclo puede ser dada como una dosis simple o dividida en 3 días sucesivos o en dosis divididas dadas en los días 1 y 8. Bajo condiciones de recuperación normal de la toxicidad inducida por la droga (en especial depresión de médula ósea y estomatitis), cada ciclo de tratamiento puede repetirse cada 3 a 4 semanas. Si se usa en combinación con otros agentes antitumorales teniendo toxicidades que se superponen, la dosis de doxorubicina puede necesitar ser reducida a 30-60 mg/m^2, administrada cada tres semanas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Si la dosis es calculada en base al peso corporal, se ha demostrado que la administración de doxorubicina como dosis simple cada tres semanas reduce considerablemente los efectos tóxicos dolorosos, mucositis. Sin embargo, existen algunos que todavía creen que dividir la dosis en tres días sucesivos (0,4-0,8 mg/kg o 20-25 mg/m^2 cada día) provee mayor efectividad a expensas de una mayor toxicidad. Si la dosis debe ser calculada en base al peso corporal, 1,2-2,4 mg/kg debe ser dada como una dosis simple cada tres semanas.

La administración de doxorubicina en un régimen semanal ha demostrado ser efectiva en el régimen de 3 semanas. La dosis recomendada es de 20 mg/m^2 semanalmente, sin embargo, las respuestas objetivo han sido vistas a 16 mg/m^2. La administración semanal lleva a una reducción en la cardiotoxicidad.

La dosis también puede necesitar ser reducida en niños, pacientes obesos y en ancianos.

Las dosis iniciales más bajas o a intervalos mayores entre ciclos podrán ser consideradas para los pacientes altamente pretratados, o en pacientes con infiltración neoplásica en médula ósea.

Insuficiencia hepática
Si la función hepática se encuentra disminuida, la dosis de doxorubicina deberá reducirse de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 1 – Corrección de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Concentración de bilirrubina en plasma	Dosis recomendada
1.2 – 3.0 mg/100 ml	50% de la dosis normal
> 3,0 mg/ml	25% de la dosis normal

Doxorubicina no deberá ser administrada a pacientes con insuficiencia hepática severa.

Niños
La posología para niños debería reducirse, ya que tienen un riesgo incrementado de cardiotoxicidad tardía; es de 1 mg/kg/día en una sola dosis ó 0,8 mg/kg/día durante 2 días consecutivos ó 0,6 mg/kg/día durante 3 días consecutivos. Debería anticiparse mielotoxicidad, con topes a los 10 a 14 días luego del comienzo del tratamiento, pero es usualmente seguida por una rápida recuperación debida a una amplia reserva de médula ósea en niños en comparación con adultos.

Se administra la dosis rápidamente en la tubuladura de una perfusión de solución fisiológica o glucosada al 5% (debe evitarse la extravasación ya que esto podría provocar necrosis local).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 54 MESA DE ENTRADAS

Carcinoma superficial de vejiga y carcinoma de vejiga in situ
La dosis recomendada es de 50 mg en 50 ml de solución salina normal, administrada mediante un catéter estéril. Inicialmente, esta dosis se administra semanalmente, por un tiempo más o mensualmente. La duración óptima del tratamiento no ha sido determinada aún; abarcaría desde los 6 hasta los 12 meses.

Las restricciones relacionadas a las dosis máximas acumuladas, como con administración intravenosa, no aplican a la administración intravesical, porque la absorción sistémica de doxorubicina es mínima.

Incompatibilidades
Doxorubicina no deberá mezclarse con heparina ya que puede formarse un precipitado y no se recomienda mezclar doxorubicina con otras drogas. El contacto prolongado con cualquier solución de pH alcalino deberá ser evitada ya que resultará en la hidrólisis de la droga.

Doxorubicina no deberá ser mezclada con 5-fluoruracilo (Ej. en la misma bolsa de infusión intravenosa o en la llave de 3 vías de una vía intravenosa) ya que se ha reportado que estas drogas son incompatibles al punto de poder formar un precipitado. Si se requiere la terapia concomitante de fluoruracilo y doxorubicina, se recomienda hacer una purga de la vía intravenosa entre la administración de ambas drogas.

Instrucciones para el reconstituido
Para la inyección intravenosa, el polvo de doxorubicina para solución inyectable debe ser reconstituido para obtener una concentración de 2 mg/ml en agua para inyectables inmediatamente antes del uso. Alternativamente, puede utilizarse cloruro de sodio para inyectables como solvente, sin embargo, el producto podría tardar más en disolverse.

Para reconstituir el producto, procurar que el polvo, soluciones y equipo estén a temperatura ambiente, agregar 5 ml a 10 mg del vial ó 25 ml a 50 mg de vial y agitar al menos durante 60 segundos y dejar reposar a temerpatura ambiente durante al menos 5 minutos antes de la administración, para obtener un líquido transparente, de coloración roja. Si se observan fragmentos gelatinosos, dejar reposar la solución durante 5 minutos y agitar nuevamente. Si los fragmentos no desaparecen, descartar la solución.

Cuando se utiliza agua para inyectables, se debe diluir en forma inmediata a una concentración menor que 0,4 mg/ml de doxorubicina con solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%, con el fin de obtener una solución isotónica.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOJO Nº 55 MESA DE ENTRADAS

Manejo y disposición
Dada la naturaleza toxica de esta sustancia, se proveen las siguientes recomendaciones de protección:

- Debe proveerse de entrenamiento en buenas técnicas para reconstitución y manipuleo al personal que corresponda.
- Las mujeres embarazadas deben excluirse del trabajo con esta droga
- El personal que maneje la droga debe usar ropa protectora: lentes, batas y guantes y mascaras descartables.
- Se debe designar un área para la reconstitución (preferentemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo debe estar protegida con papel absorbente y descartable de base plástica.
- Todos los elementos utilizados para la reconstitución, administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas de residuos de alto riesgo para su posterior incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame debe ser tratado con solución de hipoclorito de sodio diluido (1% de cloro disponible), preferiblemente empapando y luego con agua.
- Todos los materiales deberán ser descartados como indicados previamente.
- En caso de contacto con la piel, lave la zona afectada con agua y jabón o una solución de bicarbonato de sodio. No raspar la piel con un cepillo.
- En caso de contacto con los ojos, sostener el párpado y lavar la zona afectada con abundante agua durante al menos 15 minutos. A continuación solicitar la evaluación por un médico.
- Siempre lavarse las manos luego de quitarse los guantes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a doxorubicina o a cualquier excipiente presente en la formulación, otras antraciclinas o antracenedionas.

Uso intravenoso:

- Mielosupresión severa
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia miocárdica severa
- Infarto de miocardio reciente
- Arritmias severas
- Tratamiento previo con dosis acumuladas de doxorubicina, daunorubicina, epidoxorubicina, idarubicina, y/o otras antraciclinas y antracenedionas

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 56 MESA DE ENTRADAS

ADVERTENCIAS

General

Doxorrubicina debe administrarse solo bajo la supervisión de un profesional calificado con experiencia en el uso de terapias citotóxicas.

Los pacientes deben recuperarse de toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de comenzar el tratamiento con doxorrubicina.

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (Ej. >130% del peso corporal ideal).

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es un riesgo conocido del tratamiento con antraciclinas. La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede manifestarse como eventos tempranos o tardíos. La cardiotoxicidad temprana consiste mayormente en taquicardia sinusal y/o anormalidades del ECG como cambios no específicos en la onda ST-T.

También se han reportado taquiarritmia, incluyendo contracción ventricular prematura y taquicardia ventricular, bradicardia, bloqueo antrioventricular y bloqueo de rama. Dichos efectos, generalmente no predicen cardiotoxicidad tardía y generalmente no son considerados indicación para suspensión del tratamiento.

La cardiotoxicidad tardía generalmente se desarrolla más tarde en el curso de la terapia con doxorrubicina o dentro de los 2 ó 3 meses luego de la terminación del tratamiento, pero eventos posteriores, varios meses hasta años después de completar el tratamiento, también se han reportado.

Los eventos tardíos resultan en una cardiomiopatía característica que se manifiesta por una reducción de la función de eyección ventricular izquierda y/o signos y síntomas de falla cardíaca congestiva como taquicardia, disnea, edema pulmonar, edema de miembros inferiores, hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural, ritmo galopante.

Se han reportado, además, efectos subagudos como pericarditis/miocarditis. La insuficiencia cardíaca congestiva potencialmente mortal es la forma más severa de cardiomiopatía y representa la toxicidad limitante de dosis de la droga.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

La función cardíaca debe ser evaluada antes de que los pacientes comiencen el tratamiento con doxorubicina y deben ser monitoreados a lo largo de la terapia par minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca severa. El riesgo puede disminuir con el monitoreo frecuente de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el curso de la terapia para poder discontinuar inmediatamente doxorubicina con los primeros signos de función disminuida.

El método de preferencia para la evaluación a repetición de la función cardíaca de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es la angiografía radioisotópica o ecocardiografía.

Se recomienda una evaluación basal cardíaca con ecocardiografía y angiografía radioisotópica o con ecocardiografía, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el aumento de la cardiotoxicidad. Se deberán realizar determinaciones a repetición por angiografía radioisotópica o ecocardiografía de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en especial con dosis mayores acumulativas de antraciclinas.

La técnica utilizada para la evaluación deberá ser consistente a través del seguimiento.

La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva se estima en 1 a 2% a una dosis total acumulada de 300 mg/m^2 de doxorrubicina, que puede aumentar lentamente hasta una dosis acumulada de 450-550 mg/m^2. De ahí en más, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva aumenta marcadamente y se recomienda no superar una dosis acumulada de 550 mg/m^2.

Los factores de riesgo de cardiotoxicidad son radioterapia previa o concomitante en el área mediastinal/pericárdica, terapia previa con antraciclinas o antracenedionas, y uso concomitante con otras drogas con la habilidad de suprimir la contractilidad cardíaca o drogas cardiotóxicas (Ej. trastuzumab).

No se deberá administrar doxorubicina en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que la función cardíaca del paciente sea monitorizada de cerca. Los pacientes que reciban antraciclinas luego de haber discontinuado el tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos cuyas vidas medias sean largas, como trastuzumab, pueden también elevar el riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

La vida media publicada para trastuzumab es de 28-38 días, el trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 27 semanas tras terminar el tratamiento con trastuzumab. De ser posible, los médicos deberán evitar la terapia basada en antraciclinas por hasta 27 semanas posteriores a haber discontinuado trastuzumab. Si las antraciclinas como epirubicina son utilizadas, la función cardíaca del paciente deberá ser monitoreada cuidadosamente.

La función cardíaca deberá ser cuidadosamente monitoreada en pacientes recibiendo altas dosis acumuladas y en aquellos con factores de riesgo. Sin embargo, la cardiotoxicidad de doxorubicina puede ocurrir a dosis acumuladas menores de haber o no factores de riesgo cardíacos.

Los niños y adolescentes tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad retardada con la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden estar en mayor riesgo que los hombres. Se recomienda un seguimiento cardíaco periódico para monitorear este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y de otras antraciclinas y antracenedionas sea aditivo.

Toxicidad hematológica
Doxorrubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deberán ser evaluados previo a y durante cada ciclo de terapia con doxorubicina, incluyendo recuentos diferenciales de glóbulos blancos.

La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversibles, dosis dependientes, son las manifestaciones más importantes de toxicidad hematológica asociada a doxorubicina y representan la limitación más común en el aumento de dosis.

La leucopenia y neutropenia son en general más severas en los esquemas de dosis altas, alcanzando su nadir entre los días 10 y 14 de iniciado el tratamiento, siendo normalmente transitorio, con los recuentos de glóbulos blancos/neutrófilos retornando a valores normales hacia el día 21. También pueden ocurrir trombocitopenia severa y anemia. Complicaciones clínicas de mielosupresión severa incluyen: fiebre, infección, septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 59 MESA DE ENTRADAS

Leucemia secundaria
Se ha reportado en pacientes tratados con antraciclinas leucemia secundaria mielogénica aguda, con o sin fase preleucémica. La leucemia secundaria es más común cuando este tipo de drogas son administrados en combinación con agentes antineoplásicos que dañan el ADN, cuando el paciente ha sido fuertemente pretratado con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclinas han sido aumentadas. Dichas leucemias pueden presentar un período de latencia de 1 a 3 años.

Extravasación
La extravasación puede provocar necrosis severa y progresiva de los tejidos. Si se produce extravasación, la inyección deberá ser finalizada inmediatamente y recomenzada en otra vena. Se ha reportado fluidización con solución salina normal, infiltración local con corticoesteroides con o sin solución de bicarbonato de sodio (8,4%) y aplicación de dimetilsulfóxido con éxito variable. Deberá considerarse la posibilidad de cirugía plástica y de escisión del área involucrada.

Otros
Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticáncer. Se ha reportado exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y hepatotoxicidad aumentada con 6-mercaptopurina. Las toxicidades inducidas por radiación (miocardio, mucosas, piel e hígado) han sido reportadas también.

Como con otros agentes citotóxicos, se han reportado con el uso de doxorubicina tromboflebitis y fenómenos tromboembolíticos incluyendo embola pulmonar (en algunos casos fatal).

Síndrome de lisis tumoral
Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del catabolismo extenso de purinas que acompaña la rápida lisis de células neoplásicas inducidas por la droga (síndrome de lisis tumoral). Los niveles de ácido úrico sérico, potasio, fosfato de calcio y creatinina debe ser evaluado luego del tratamiento inicial. La complicación del síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, puede prevenirse con una correcta hidratación, alcalinización de la orina, y profilaxis con alopurinol.

Vacunación
La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva deberá ser evitada en pacientes recibiendo doxorubicina. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 60 MESA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Doxorubicina es un sustrato mayoritario del citocromo P450 CYP3A4 y CYP2D6, y la glucoproteína-P (P-gp). Se han reportado interacciones clínicamente significativas con inhibidores de CYP3A4, CYP2D6, y/o la glucoproteína-P (P-gp) (Ej. verapamilo), resultando en concentraciones y efecto clínico mayores de doxorubicina. Los inductores del CYP3A4 (Ej. fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan) e inductores de la P-gp pueden disminuir las concentraciones de doxorubicina.

El agregado de ciclosporina a doxorubicina puede resultar en aumentos del área bajo la curva de la curva de concentración- tiempo (ABC) para tanto doxorubicina como doxorubicinol. La información publicada sugiere que la adición de ciclosporina a doxorubicina resulta en una toxicidad hematológica más profunda y prolongada que la observada con doxorubicina sola. Se han descripto casos de coma y convulsiones con el uso concomitante de ciclosporina y doxorubicina.

Altas dosis de ciclosporina aumentan los niveles séricos y la mielotoxicidad de doxorubicina.

Doxorubicina es principalmente usada en combinación con otras drogas citotóxicas. La toxicidad aditiva puede ocurrir especialmente en relación a los efectos en médula ósea/hematológicos y gastrointestinales. El uso de doxorubicina en quimioterapia combinada con otras drogas potencialmente cardiotóxicas, así como también el uso concomitante de compuestos cardioactivos (Ej. bloqueantes de canales de calcio), requiere el monitoreo de la función cardíaca a lo largo del tratamiento. Los cambios en la función hepática inducidos por la terapia concomitante puede afectar el metabolismo de la doxorubicina, su farmacocinética, eficacia terapéutica y/o toxicidad.

Paclitaxel puede causar un incremento en las concentraciones plasmáticas de doxorubicina y/o sus metabolitos cuando es administrado previo a doxorubicina. Existen datos que indican un pequeño incremento cuando docetaxel se administra previo a paclitaxel.

En un ensayo clínico, un incremento en el AUC de doxorubicina del 21% fue observado cuando se administró sorafenib 400 mg dos veces al día. La significancia clínica de este hallazgo es desconocida.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad
Doxorubicina resultó ser genotóxica y mutagénica en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

En mujeres, la doxorubicina puede causar infertilidad durante el período en que la droga es administrada. La doxorubicina puede causar amenorrea. La ovulación y menstruación parecen volver cuando se termina de administrar la terapia, aunque puede ocurrir menopausia prematura.

Doxorubicina es mutagénica y puede inducir daño cromosomal en espermatozoides humanos. La oligoespermia o azoospermia pueden ser permanentes; sin embargo, los recuentos espermáticos reportados han vuelto a niveles normales de espermatozoides en algunas instancias. Esto puede ocurrir varios años luego del final del tratamiento. Los hombres que se expondrán a un tratamiento con doxorubicina deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Empleo en embarazo

Categoría D

Doxorrubicina tiene efectos farmacológicos dañinos en el embarazo y/o en el feto/neonato.

Debido al potencial embriotóxico de doxorubicina, esta droga no deberá ser utilizada durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si una mujer recibe doxorubicina durante el embarazo, o quedara embarazada durante el tratamiento con la droga, deberá ser advertida del potencial daño al feto. Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante su tratamiento.

Empleo en lactancia

Doxorubicina es secretada en leche materna. Las mujeres no deberán dar de amamantar mientras están bajo tratamiento con doxorubicina.

Empleo en insuficiencia hepática
La mayor ruta de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. La funcionalidad hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, y bilirrubina) deben ser evaluadas antes y durante la terapia.

Los pacientes que presentan elevados niveles de bilirrubina pueden experimentar una disminución en el aclaramiento de doxorubicina con un aumento de la toxicidad. Se recomienda una disminución de la dosis en dichos pacientes.

No se recomienda el uso de doxorubicina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 62 MESA DE ENTRADAS

Efectos en la habilidad de manejar y usar máquinas

El efecto de doxorubicina en la habilidad de conducir u operar maquinaria no ha sido sistemáticamente evaluado. Debido a la aparición frecuente de náuseas y vómitos, no se aconseja manejar vehículos y operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y reportadas durante el tratamiento con doxorubicina con las siguientes frecuencias: Muy común (≥10%); común (≥1%, <10%); poco común (≥0,1%,<1%); rara (≥0,01%, <0,1%); muy rara (<0,01%); desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Tabla 2 – Reacciones adversas según clasificación sistema/órgano

Clasificación según sistema u órgano	Frecuencia	Efectos adversos
Infecciones y parasitosis	Muy común	Infección
	Común	Sepsis
Neoplasias benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Desconocida	Leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogénica aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy común	Leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Apetito disminuido
	Desconocida	Deshidratación, hiperuricemia
Trastornos oculares	Común	Conjuntivitis
	Desconocida	Queratitis, lagrimeo aumentado
Trastornos cardíacos	Común	Insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia sinusal
	Desconocida	Bloqueo auriculoventricluar, taquiarritmia, bloqueo de rama
Trastornos vasculares	Poco común	Embolia
	Desconocida	Shock, hemorragia, tromboflebitis, flebitis, sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Inflamación de la mucosa/estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas
	Común	Esofagitis, dolor abdominal
	Desconocida	Hemorragia gastrointestinal, gastritis erosiva, colitis, decoloración de la mucosa

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia
	Común	Urticaria, erupción, hiperpigmentación cutánea, hiperpigmentación de uñas
	Desconocida	Reacción de fotosensibilidad, hipersensibilidad en piel irradiada (reacción dérmica secundaria a la irradiación), prurito, trastornos dérmicos
Trastornos renales y urinarios	Desconocida	Cromaturia[a]
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Desconocida	Amenorrea, azoospermia, oligospermia
Trastornos generales y del sitio de aplicación	Muy común	Pirexia, astenia, escalofríos
	Común	Reacción en el sitio de infusión
	Rara	Malestar general
Laboratorio	Muy común	Fracción de eyección disminuida, electrocardiograma anormal, niveles de transaminasas anormales, aumento de peso[b]

[a] Por uno o dos días posteriores a la administración

[b] Reportado en pacientes con cáncer de mama temprano recibiendo terapia adyuvante que contiene doxorubicina

SOBREDOSIS

Dosis individuales de 250 mg y 500 mg de doxorubicina han resultado fatales. Esas dosis provocarían degeneración miocárdica aguda dentro de las 24 horas y mielosupresión severa (principalmente leucopenia y trombocitopenia), efectos que son mayores entre los 10 y 15 días después de la administración. El tratamiento deberá ser de soporte y deberá utilizar medidas tales como transfusiones sanguíneas y aislamiento protector.

La sobredosis aguda con doxorubicina resultará en efectos tóxicos gastrointestinales (principalmente mucositis). Esto generalmente aparece tempranamente con la administración de la droga, pero la mayoría de los pacientes se recupera de esto dentro de las tres semanas.

Podría aparecer falla cardíaca tardía hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deberán ser observados cuidadosamente y, de presentarse signos de insuficiencia cardíaca, deberán ser tratados según los lineamientos convencionales.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15761

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 64 MESA DE ENTRADAS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez efectuada la solución debe ser conservada en heladera y utilizada dentro de las 24 horas.

PRESENTACION

Roxorin® 10 mg: Envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos ampolla con sus correspondientes diluyentes, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Roxorin® 50 mg: Envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos ampolla con sus correspondientes diluyentes, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 44.409

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Elaborado en:
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios IBC S.A.
Laboratorios Kemex S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Kemex S.A.
Andreani Logística S.A.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Fecha de revisión última....."

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

24

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39343718-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: Prospectos EX-2018-33912371 Certificado N°44.409

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:45:53 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:45:54 -03'00'

ANMAT FOLIO Nº 66 MESA DE ENTRADAS

Laboratorios
RICHMOND

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ROXORIN®
DOXORUBICINA 10 mg y 50mg
Inyectable Liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	10 mg	50 mg
Manitol	50 mg	250 mg
Lactosa	50 mg	250 mg

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyección	5 ml	15 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- 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 solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnical
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOJA Nº 67 MESA DE ENTRADAS

Laboratorios
RICHMOND

1. ¿QUÉ ES ROXORIN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

- Este medicamento contiene clorhidrato de doxorubicina, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados citotóxicos utilizados para quimioterapia. Este medicamento hace que las células como las células cancerígenas en crecimiento activo, que enlentezcan o paren su crecimiento y aumenta la probabilidad de que mueran. El tratamiento con doxorubicina ayuda a matar activamente las células del tejido cancerígeno más que el tejido normal y sano. Puede ser utilizado tanto en adultos como en niños.
- Doxorubicina es utilizada para una variedad de cánceres, ya sea solo o en combinación con otros medicamentos. La forma en que es utilizada dependerá del tipo de cáncer que se esté tratando.
- Se ha encontrado de espacial utilidad para el tratamiento de cánceres de mama y pulmón. Además, este medicamento puede ser utilizado para tratar cánceres en los tejidos formadores de la sangre como linfomas malignos y leucemia.
- Deberá hablar con su médico si no se siente mejor o si empeora.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ROXORIN®?

No utilice Doxorubicina si Ud.:

- **Tiene alergia (hipersensibilidad)** a doxorubicina, u otros medicamentos similares llamados antraciclinas o antracenedionas o algún otro de los excipientes presentes en este medicamento.
- **Si tiene recuentos sanguíneos bajos**, puede reducirlos aún más.
- **Si ha sido tratado previamente con doxorubicina u otras drogas quimioterápicas similares** como epidoxorubicina, idarubicina, daunorubicina como tratamiento previo con estos medicamentos similares puede aumentar el riesgo de efectos secundarios con este medicamento.
- Si ha sufrido de **problemas cardíacos severos** en el pasado, o está recibiendo tratamiento por ello.
- **Si tiene problemas hepáticos severos.**

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 68 MESA DE ENTRADAS

Laboratorios
RICHMOND

Advertencias y precauciones
Hable con su médico antes de que le sea administrada doxorubicina. Su médico evaluará su estado de salud cuidadosamente antes de prescribir esta medicación. Asegúrese de que su médico sepa antes de que le administren doxorubicina:

- Si tiene o ha tenido alguna enfermedad cardíaca, tanto antes como durante la radioterapia.
- Si ha recibido o se le debe administrar una vacuna viva o viva atenuada.

Doxorubicina puede también causar lo siguiente:

- Disminución en las células sanguíneas y la función de la médula ósea
- Crecimiento celular anormal e infertilidad
- Sangre en orina
- Función hepática severamente deteriorada
- Daño al tejido corporal, incluyendo el corazón, la piel, el hígado y la fina capa que recubre las cavidades corporales y pasajes.
- Bloqueos con coágulos del flujo sanguíneo
- Niveles elevados de ácido úrico en la sangre.

Otros medicamentos anticáncer:
Los problemas que más probablemente ocurran si se le han administrado drogas anticáncer especialmente a dosis elevadas previo a o a la vez que doxorubicina. Se le dará tiempo para recuperarse de los efectos de la droga anticáncer antes de comenzar el tratamiento con este medicamento. Su médico podrá querer monitorearlo cuidadosamente durante y luego del tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOLIO Nº 69 MESA DE ENTRADAS

Laboratorios
RICHMOND

Otros medicamentos y doxorubicina
Avísele a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede llegar a tomar otros medicamentos, incluyendo medicamentos de venta libre, especialmente alguno de los siguientes:

- Algunos medicamentos afectan la concentración y el efecto clínico de doxorubicina (Ej. verapamilo, fenobarbital, fenotoína, Hierba de San Juan). Avise a su médico si se encuentra tomando alguno de estos medicamentos.
- Ciclosporina: Puede hacer que los efectos de doxorubicina sean más fuertes y puede resultar en una supresión prolongada de médula ósea y células sanguíneas (coma y convulsiones también han sido descriptas con el uso concomitante de ciclosporina y doxorubicina).
- Bloqueantes de canales de calcio: Medicamentos para su corazón.
- Sorafenib: Utilizado para el tratamiento de cáncer hepático inoperable y cáncer renal avanzado.
- Paclitaxel: Puede hacer que los efectos de doxorubicina sean más fuertes.

Embarazo
Si se encuentra embarazada o dando el pecho, considera que puede estar embarazada o planea tener un bebé, pida consejo médico antes de que le sea administrado este medicamento ya que puede causar defectos de nacimiento.
Si es sexualmente activo, se le recomienda utilizar un método anticonceptivo efectivo para prevenir el embarazo durante el tratamiento, ya sea hombre o mujer.

Lactancia
Deberá detener la lactancia antes de comenzar el tratamiento con este medicamento ya que parte de la droga puede pasar a la leche materna y posiblemente dañar a su bebé.

Manejo y uso de maquinaria
No deberán tomarse medidas especiales y puede conducir y operar maquinaria siempre que se sienta totalmente recuperado luego de su tratamiento en el hospital.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

3. ¿CÓMO LE SERÁ ADMINISTRADO ROXORIN®?

Si se le ha prescripto doxorubicina, solamente le será administrada por médicos o enfermeras experimentadas en el uso de quimioterapia.

Este medicamento le será administrado por un médico o enfermera a través de un goteo (infusión) en una vena. Su médico decidirá qué dosis administrarle y el número de días de tratamiento que recibirá dependiendo de su condición.

La dosis será decidida tomando en cuenta la condición que tenga, su altura y peso. De su altura y peso su médico calculará su área de superficie corporal, y en base a ella será calculada su dosis.

Si bien algunas veces un ciclo de tratamiento puede ser suficiente, en general su médico le recomendará sucesivos ciclos a repetirse en una, tres o cuatro semanas. Pueden requerirse varios ciclos antes de que enfermedad se encuentre bajo control y se sienta mejor.

Su médico le realizará controles periódicos durante su tratamiento con doxorubicina.

Durante su tratamiento su médico le realizará controles periódicos de:

- **Sangre:** Para revisar si hay recuentos bajos de células sanguíneas que necesiten tratamiento
- **Función cardíaca:** Puede ocurrir daño cardíaco cuando se administra doxorubicina a dosis altas. Esto puede no detectarse por varias semanas; así que se requerirán estudios regulares durante este período.
- **Hígado:** Mediante exámenes de laboratorio, su médico evaluará que este medicamento no esté afectando la manera en que funciona de manera dañina.
- **Niveles de ácido úrico en la sangre:** Doxorubicina puede aumentar los niveles de ácido úrico en la sangre, lo que puede causar gota. Puede que se le administre otro medicamento si sus niveles de ácido úrico son demasiado elevados.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

Si recibe dosis elevadas de Doxorubicina
Las dosis elevadas pueden empeorar los efectos como úlceras bucales o puede disminuir el número de glóbulos blancos (que combaten infecciones) y plaquetas (que ayudan a la sangre a coagular) en la sangre. De suceder esto, Ud. puede necesitar antibióticos o transfusiones de sangre. Las úlceras bucales pueden ser tratadas para que sean menos molestas mientras van sanando.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos que no les ocurren a todos los pacientes.

Contacte a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

- Sentirse mareado, febril, con falta de aire y pecho o garganta apretados o tiene una erupción con picazón. Este tipo de reacción alérgica puede ser muy seria.
- Anemia (un recuento de glóbulos rojos bajo) que puede dejarlo sintiéndose cansado o letárgico.
- Recuentos de glóbulos blancos (que combaten infecciones) pueden bajar, aumentando la probabilidad de infecciones y elevación de temperatura (fiebre).
- Plaquetas (estas son las células que ayudan a la sangre a coagular) pueden verse afectadas, lo que podría hacer que tenga moretones o sangre más fácilmente. Es importante buscar ayuda médica si esto ocurre. Su médico deberá realizarle recuentos sanguíneos durante su tratamiento.
- Doxorubicina puede también disminuir la función de su médula ósea.

Otros efectos adversos que pueden ocurrir son los siguientes:

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

Muy comunes: pueden afectar a más de 1 cada 10 personas

- Infección
- Falta de apetito
- Inflamación en la boca, diarrea, náuseas, vómitos
- Enrojecimiento, inflamación, entumecimiento, dolor y cosquilleo de palmas y pies pueden ocurrir mientras es tratado con doxorubicina
- Pérdida de cabello es común y puede ser bastante severa. El crecimiento de la barba puede detenerse en los hombres. El cabello normalmente vuelve a crecer cuando se termina el ciclo de tratamiento
- Fiebre, debilidad, escalofríos
- Resultados anormales de ECG (esto es un trazado de la actividad eléctrica de su corazón)
- Niveles de enzimas enzimáticas elevados (detectados en un estudio de sangre) pueden indicar que el medicamento está teniendo un efecto anormal sobre su hígado
- Aumento de peso en pacientes con cáncer de mama temprano

Comunes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Envenenamiento de la sangre (septicemia)
- Puede notar que su corazón late anormalmente rápido, con un incremento en el pulso. En algunos casos, Ud. puede notar problemas cardíacos varios meses o años posteriores a que el tratamiento con la medicación haya sido completado
- Conjuntivitis (en general causan enrojecimiento y lagrimeo de los ojos), producción de lágrimas en exceso
- Se puede asociar la falla cardíaca a síntomas como falta de aliento e inflamación de los tobillos
- Frecuencia cardíaca incrementada, inflamación de la garganta, dolor estomacal, erupciones cutáneas, enrojecimiento, urticaria, piel y uñas más oscuras de lo habitual
- Enrojecimiento e inflamación pueden desarrollarse en el sitio de inyección.

Poco común: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
Embolia (un bloqueo en el flujo sanguíneo)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

Desconocido: No se puede estimar la frecuencia con la información disponible

- Deshidratación, ácido úrico urinario aumentado, córnea inflamada, ojos húmedos, malestar general
- Ritmo cardíaco incrementado, dolor de pecho que podría indicar problemas cardíacos, shock (presión sanguínea y circulación bajas), sangrado interno
- Inflamación de las venas, bloqueo de un vaso sanguíneo por un coagulo (tromboembolismo), sofocos
- Irritación o sangrado de los intestinos, inflamación del revestimiento del estómago, acidez, llagas o úlceras bucales, que pueden no aparecer hasta 3-10 días posteriores al tratamiento, decoloración en el interior de la boca
- Sensibilidad dérmica al sol aumentada
- Reacción de inflamación, que puede ocurrir justo después del tratamiento o años más tarde, picazón de piel y otros trastornos cutáneos
- Enrojecimiento de su orina, (que es normal y relacionado al color del medicamento). Deberá informar a su médico si no se detiene en unos días o cree que hay sangre en su orina. Dé aviso a su médico si tiene estos síntomas
- En las mujeres, doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo en el que la droga sea administrada. Las mujeres pueden encontrarse con que sus períodos se detienen, pero sus períodos deberian volver a lo normal cuando se detiene la medicación. En algunos casos puede suscitarse una menopausia temprana.
  En los hombres, doxorubicina puede causar la ausencia o disminución del recuento espermático, pero puede volver a la normalidad luego de que la medicación es discontinuada. Tanto hombres como mujeres utilizando doxorubicina deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Reporte de efectos adversos

Si Ud. presenta algún efecto adverso, consulte a su médico. Esto incluye efectos adversos no detallados en este prospecto. Ud. también puede reportar los efectos adversos; al reportar los efectos adversos Ud. puede ayudar a proveer más información acerca de la seguridad de este producto.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios
RICHMOND

5. CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15°C-30°C). Una vez efectuada la solución debe ser conservada en heladera y utilizada dentro de las 24 horas.

6. PRESENTACIÓN

Roxorin® 10 mg: Envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos ampolla con sus correspondientes diluyentes, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Roxorin® 50 mg: Envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos ampolla con sus correspondientes diluyentes, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 44.409

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

ANMAT FOJA Nº 75 MESA DE ENTRADAS

Laboratorios
RICHMOND

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios IBC S.A.
Laboratorios Kemex S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Quality Pharma S.A.
Laboratorios Filaxis S.A.
Laboratorios IMA S.A.I.C.
Laboratorios Kemex S.A.
Andreani Logística S.A.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Fecha de revisión última....."

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39343805-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Agosto de 2018

Referencia: Información para paciente EX-2018-33912371

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:46:10 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.14 17:48:12 -03'00'