



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

DISPOSICIÓN N° 6179

BUENOS AIRES, 13 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017203-09-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN Nº 6179

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

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

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.



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

DISPOSICIÓN N°

6179

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° **6179**

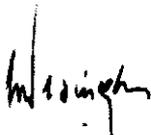
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar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

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017203-09-4

DISPOSICIÓN N°: **6179**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6 1 7 9**

Nombre comercial: DOXORUBICINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A., VILLEGAS
1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01DB01.

Indicación/es autorizada/s: LA DOXORUBICINA SE HA UTILIZADO CON EXITO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, TALES COMO LA LEUCEMIA AGUDA, LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOGENICO, EL CARCINOMA DE MAMA, LINFOMAS, CARCINOMA BRONCOGENICO (PULMON).

5
R



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

6179

TAMBIEN SE HA UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES MALIGNOS PEDIATRICOS. LA DOXORUBICINA SE UTILIZA FRECUENTEMENTE EN REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA EN COMBINACION CON OTROS FARMACOS CITOTOXICOS. LA DOXORUBICINA PUEDE SER UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO METASTASICO DE CELULAS TRANSICIONALES, EL CARCINOMA IN SITU Y LOS TUMORES PAPILARES DE LA VEJIGA, MEDIANTE ADMINISTRACION INTRAVESICAL.

Concentración/es: 10 mg de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 30 mg, MANITOL 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSO INTRAVESICAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.

TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

5.



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

6179

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01DB01.

Indicación/es autorizada/s: LA DOXORUBICINA SE HA UTILIZADO CON EXITO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, TALES COMO LA LEUCEMIA AGUDA, LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOGENICO, EL CARCINOMA DE MAMA, LINFOMAS, CARCINOMA BRONCOGENICO (PULMON). TAMBIEN SE HA UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES MALIGNOS PEDIATRICOS. LA DOXORUBICINA SE UTILIZA FRECUENTEMENTE EN REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA EN COMBINACION CON OTROS FARMACOS CITOTOXICOS. LA DOXORUBICINA PUEDE SER UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO METASTASICO DE CELULAS TRANSICIONALES, EL CARCINOMA IN SITU Y LOS TUMORES PAPILARES DE LA VEJIGA, MEDIANTE ADMINISTRACION INTRAVESICAL.

Concentración/es: 50 mg de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 150 mg, MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



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

Vía/s de administración: INTRAVENOSO INTRAVESICAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.

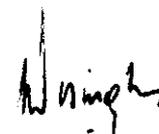
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **6179**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **6179**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017203-09-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6179**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DOXORUBICINA MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A., VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA MR PHARMA.



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

Clasificación ATC: L01DB01.

Indicación/es autorizada/s: LA DOXORUBICINA SE HA UTILIZADO CON EXITO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, TALES COMO LA LEUCEMIA AGUDA, LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOGENICO, EL CARCINOMA DE MAMA, LINFOMAS, CARCINOMA BRONCOGENICO (PULMON). TAMBIEN SE HA UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES MALIGNOS PEDIATRICOS. LA DOXORUBICINA SE UTILIZA FRECUENTEMENTE EN REGIMEN DE QUIMIOTERAPIA EN COMBINACION CON OTROS FARMACOS CITOTOXICOS. LA DOXORUBICINA PUEDE SER UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO METASTASICO DE CELULAS TRANSICIONALES, EL CARCINOMA IN SITU Y LOS TUMORES PAPILARES DE LA VEJIGA, MEDIANTE ADMINISTRACION INTRAVESICAL.

Concentración/es: 10 mg de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 30 mg, MANITOL 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSO INTRAVESICAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO
AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.
TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO.

Nombre Comercial: DOXORUBICINA MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01DB01.

Indicación/es autorizada/s: LA DOXORUBICINA SE HA UTILIZADO CON EXITO EN
EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS, TALES COMO LA
LEUCEMIA AGUDA, LOS SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOGENICO, EL
CARCINOMA DE MAMA, LINFOMAS, CARCINOMA BRONCOGENICO (PULMON).
TAMBIEN SE HA UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES MALIGNOS
PEDIATRICOS. LA DOXORUBICINA SE UTILIZA FRECUENTEMENTE EN REGIMEN
DE QUIMIOTERAPIA EN COMBINACION CON OTROS FARMACOS CITOTOXICOS.
LA DOXORUBICINA PUEDE SER UTILIZADA EN EL TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA NO METASTASICO DE CELULAS TRANSICIONALES, EL CARCINOMA
IN SITU Y LOS TUMORES PAPILARES DE LA VEJIGA, MEDIANTE
ADMINISTRACION INTRAVESICAL.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Concentración/es: 50 mg de DOXORUBICINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg.

Excipientes: LACTOSA MONOHIDRATO 150 mg, MANITOL 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSO INTRAVESICAL

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 5, 50 Y 100 FRASCO AMPOLLA.

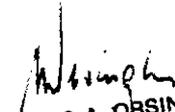
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL. TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° **56423**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **13 SEP 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6179**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



6179



Doxorubicina clorhidrato

PROYECTO DE PROSPECTO Y ROTULOS**DOXORUBICINA MR PHARMA
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 MG Y 50 MG
Inyectable Liofilizado**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**Doxorubicina MR Pharma 10 mg:**

Cada frasco-ampolla contiene :

Clorhidrato de Doxorubicina 10 mg
Lactosa monohidrato 30 mg
Manitol 20 mg

Doxorubicina MR Pharma 50 mg:

Cada frasco-ampolla contiene :

Clorhidrato de Doxorubicina 50 mg
Lactosa monohidrato 150 mg
Manitol 100 mg

ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico.

Código ATC: L01DB01

INDICACIONES Y USOS:

La doxorubicina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, tales como la leucemia aguda, los sarcomas de tejidos blandos y osteogénico, el carcinoma de mama, linfomas, carcinoma broncogénico (pulmón). También se ha utilizado en el tratamiento de tumores malignos pediátricos. La doxorubicina se utiliza frecuentemente en régimen de quimioterapia en combinación con otros fármacos citotóxicos. La doxorubicina puede ser utilizada en el tratamiento del carcinoma no metastásico de células transicionales, el carcinoma *in situ* y los tumores papilares de la vejiga, mediante administración intravesical.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos del Valle, 11 de Octubre
Buenos Aires, Argentina

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez
Presidente



6179



Doxorubicina clorhidrato

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Propiedades farmacodinámicas:**

Clorhidrato de doxorubicina es un antibiótico citotóxico antraciclínico.

Aunque no está completamente aclarado, el mecanismo de acción de la doxorubicina se relaciona con su capacidad de unirse al ADN e inhibir la síntesis de ácidos nucleicos. Estudios con cultivos celulares han demostrado una rápida penetración celular y unión a la cromatina perinucleolar, con rápida inhibición de la actividad mitótica y la síntesis de ácidos nucleicos, mutagénesis y aberraciones cromosómicas.

La especificidad de la toxicidad de doxorubicina parece estar relacionada principalmente con la actividad proliferativa del tejido normal. Así, la médula ósea, tracto gastrointestinal y las gónadas son los principales tejidos normales dañados.

La doxorubicina no es adecuada para la administración oral ya que menos del 5% de la droga es absorbida.

Propiedades farmacocinéticas:

Los estudios farmacocinéticos muestran que la administración intravenosa de doxorubicina normal o radiomarcada para inyección es seguida por un aclaramiento plasmático rápido y significativa unión a los tejidos. No hay información sobre la unión a proteínas del plasma de la doxorubicina está disponible.

El metabolismo y eliminación de la doxorubicina está aún por definir. La droga se metaboliza principalmente por el hígado a doxorubicinol y varios metabolitos aglicona. Cabe señalar que varios de los metabolitos son citotóxicos. Sin embargo, no está claro si alguno de ellos son más citotóxicos que el compuesto original. Altos niveles de metabolitos aparecen rápidamente en el plasma y se someten a una fase de distribución con una corta vida media inicial mensurable. El metabolismo puede verse afectado en pacientes con función hepática anormal.

La desaparición de la doxorubicina y sus metabolitos en el plasma sigue un modelo farmacocinético trifásico con una vida media promedio de 12 minutos en la primera fase, de 3,3 horas en la segunda fase y una tercera fase más prolongada de 29,6 horas.

M.R. PHARMA S.A.

Marco Ariel Di Gregorio

M.R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



6179

Doxorubicina clorhidrato



La excreción urinaria de clorhidrato de doxorubicina y sus metabolitos es prolongada y representa sólo el 5% de la excreción del fármaco durante los primeros 5 días.

Aproximadamente el 50% de la dosis administrada se excreta en la bilis.

El deterioro de la función hepática resulta en una más lenta excreción, y, en consecuencia, aumento en la retención del fármaco y su acumulación en plasma y tejidos. La doxorubicina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo se sabe que atraviesa la placenta.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

La administración intravenosa

- Cuando se utiliza como agente único, la dosis recomendada es de 60-75 mg / m² de superficie corporal, como una inyección intravenosa única administrada a intervalos de 21 días. Si se utiliza en combinación con otros agentes antitumorales, debido a la superposición de toxicidad, puede ser necesario reducir la dosis de doxorubicina a 30-40 mg / m² cada tres semanas. Si se utiliza el peso corporal para calcular la dosis, se recomienda la dosis de 1,2 a 2,4 mg / kg en una sola dosis cada tres semanas.

- Se ha demostrado que la doxorubicina administrada en una sola dosis cada tres semanas, reduce considerablemente el efecto tóxico más angustiante para el paciente, la mucositis. Sin embargo, hay algunos regímenes que dividen la dosis durante tres días consecutivos (20-25 mg / m² o 0.4-0.8 mg / kg). Se cree que este régimen tiene una mayor eficacia, aunque a un costo de más alta toxicidad.

- La administración de doxorubicina en un régimen semanal ha demostrado ser tan eficaz como su administración en una dosis cada tres semanas. La dosis recomendada es de 20 mg / m² una vez a la semana, aunque se han observado respuestas objetivas con dosis de 6-12 mg / m². Este régimen de dosificación semanal también reduce la incidencia de cardiotoxicidad.

Es particularmente importante reducir la dosis de doxorubicina si se utiliza en combinación con otros fármacos con un perfil de toxicidad similar. El límite de dosis acumulada a lo largo de la vida recomendado es 450 - 550 mg/m² de superficie corporal de clorhidrato de doxorubicina.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos-Alejo Di Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Frio
President



6179

Doxorubicina clorhidrato



Se recomienda que la doxorubicina sea administrada lentamente en el tubo de una infusión intravenosa de inyección de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%. El tubo debe ser unido a una aguja mariposa inserta preferentemente en una vena grande. La velocidad de administración depende del tamaño de la vena y la dosis. Sin embargo, la dosis debe administrarse en no menos de 3 a 5 minutos. Esta técnica reduce al mínimo el riesgo de trombosis o extravasación perivenosa que puede conducir a la celulitis severa y vesicación (formación de llagas).

La perfusión intravenosa no se recomienda debido a los daños en los tejidos que pueden ocurrir si la infusión se infiltra en los tejidos. Si se utiliza un catéter venoso central, se aconseja entonces la infusión de doxorubicina en inyección de cloruro de sodio al 0,9%.

Rayas eritematosa locales a lo largo de la vena, así como enrojecimiento de la cara pueden ser indicadores de una administración demasiado rápida. Una sensación de quemazón o ardor puede ser un indicio de infiltración perivenosa y la infusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena.

Administración Intravesical

Esta técnica puede ser utilizada para el tratamiento del carcinoma de células transicionales, los tumores de vejiga y carcinoma papilar *in situ*. No debe ser usado para los tumores invasivos de la vejiga que han penetrado en la pared de la misma.

Muchos regímenes están en uso, lo que hace difícil la interpretación, pero el siguiente procedimiento puede ser una guía útil:

1. El paciente debe recibir instrucciones de no tomar líquidos durante 12 horas antes del examen.
2. Disolver 50 mg de doxorubicina clorhidrato en 50 ml de solución salina normal (Cloruro de sodio al 0,9%) e inculcar a través del catéter en la vejiga.
3. El catéter debe ser retirado y el paciente instruido para permanecer apoyado de un lado. En intervalos de 15 minutos, el paciente debe hacer un cuarto de vuelta en un período de 1 hora. Al final de este período, el paciente puede vaciar el contenido de la vejiga.
4. El procedimiento puede repetirse a intervalos mensuales

M. R. PHARMA S.A.
Marcelo Ángel Di Girolamo
Gerente Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Rivas
Presidente



6179



Doxorubicina clorhidrato

Administración Intraarterial

Clorhidrato de doxorubicina se ha administrado como una perfusión intra-arterial en un intento de producir una intensa actividad local y reducir la toxicidad sistémica. Sin embargo, hay que reconocer que esta vía de administración es potencialmente muy peligrosa y puede conducir a la necrosis extensa de tejidos perfundidos a menos que se tomen precauciones de seguridad necesarias. La administración intraarterial sólo debe realizarse por profesionales experimentados.

Administración Pediátrica

Los regímenes de dosificación de adultos pueden ser adecuados para los tratamientos pediátricos, pero puede ser necesario reducirlos.

Administración Geriátrica

Se recomienda que la dosis total acumulada de doxorubicina para adultos mayores de 70 años o más se limite a 450 mg / m² de superficie corporal. Las dosis de adultos puede ser adecuado para pacientes geriátricos, pero puede ser necesario reducirlos.

Insuficiencia hepática

La doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis. El deterioro de la función hepática resulta en una menor excreción de la droga y, por consiguiente, aumento de la retención y la acumulación en el plasma y tejidos, dando lugar a una mayor toxicidad clínica.

La dosis de Doxorubicina debe ser reducida si la función hepática está alterada de acuerdo a la siguiente tabla:

Niveles séricos de bilirrubina	BSP de retención	Dosis recomendada
20-50 micromol / L	9 a 15%	50% de la dosis normal
Más de 50 micromoles / L	Más del 15%	25% de la dosis normal

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Aguirre Di Gregorio
Director General
B. N. 1221 - Montevideo

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martner Paz
Gerente



6179

Doxorubicina clorhidrato



Insuficiencia renal

La doxorubicina y sus metabolitos se excretan en la orina en menor grado y no hay indicios claros de que la farmacocinética o la toxicidad de la doxorubicina se alteran en pacientes con función renal alterada.

Instrucciones para su reconstitución:

El contenido de los viales debe ser reconstituido con Agua para inyectables, Cloruro de sodio 0,9%, o Dextrosa inyectable 5%, a una solución de 2 mg/ml. Se utiliza para una única dosis. Descartar todo contenido remanente del frasco ampolla.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la doxorubicina o a cualquiera de sus excipientes.

La dosis no debe repetirse en los casos de depresión de la médula ósea o úlceras bucales o sensación de ardor bucal, que puede preceder a la ulceración.

ADVERTENCIAS:

Administración por personal entrenado: la Doxorubicina sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos cancerígenos.

Toxicidad cardíaca: Se debe prestar especial atención a la toxicidad cardíaca mostrada por la doxorubicina. Esta puede presentarse como taquicardia o cambios en el ECG, incluyendo taquicardia supraventricular. La Insuficiencia cardíaca severa se puede presentar repentinamente sin haberse observado cambios premonitorios en el ECG.

Se recomienda que la dosis acumulada total de por vida de doxorubicina (incluidos los medicamentos relacionados, como daunorubicina) no debe exceder de 450 a 550 mg / m² de superficie corporal. Por encima de esta dosis, el riesgo irreversible de insuficiencia cardíaca congestiva aumenta considerablemente. La dosis total también debe tener en cuenta cualquier irradiación mediastínica previa o concomitante, otras quimioterapias con antraciclinas o la administración de altas dosis de ciclofosfamida en forma concurrentes, que también pueden presentar efectos cardiotóxicos.

MR PHARMA S.A.

Miguel Ariel Di Biase
Director Técnico

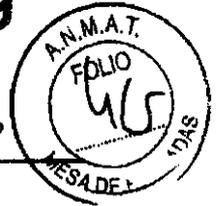
M. P. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ros
Presidente



6179

Doxorubicina clorhidrato



La insuficiencia cardíaca congestiva y / o cardiomiopatía puede aparecer incluso años después de la interrupción del tratamiento con doxorubicina. Por esta razón extrema se debe tener cuidado extremo en pacientes con enfermedad cardíaca asociada pre-existentes.

La insuficiencia cardíaca a menudo no es favorablemente afectada por los actualmente conocidos tratamientos de apoyo cardíaco (médicos o físicos). El diagnóstico clínico precoz de la insuficiencia cardíaca inducida por fármacos parece ser esencial para el éxito del tratamiento con digitálicos, diuréticos, dieta baja en sal y reposo en cama. La toxicidad cardíaca severa puede ocurrir precipitadamente, sin cambios previos en el ECG. Se aconseja realizar un ECG al comienzo del tratamiento y el seguimiento periódico del ECG durante e inmediatamente después del tratamiento con la droga activa. Cambios transitorios del ECG tales como aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y arritmias no se consideran indicadores para la suspensión del tratamiento con doxorubicina. La reducción persistente del voltage de la onda QRS se considera actualmente, un indicador más específico de toxicidad cardíaca. Si esto ocurre, el beneficio de continuar el tratamiento debe ser cuidadosamente evaluado contra el riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

El mejor predictor no invasivo de miocardiopatía es una reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), determinado por ultra-sonido o gammagrafía cardíaca. Las investigaciones-FEVI son altamente recomendados antes del tratamiento y debe repetirse después de una dosis acumulada de alrededor de 350-400 mg / m² en pacientes con función cardíaca normal al inicio. Repetir también, si hay signos clínicos de insuficiencia cardíaca en cualquier dosis acumulativa. Como regla general, una disminución absoluta de $\geq 10\%$ o una disminución por debajo del 50% en pacientes con valores normales de la FEVI inicial, es un signo de deterioro de la función cardíaca. El tratamiento continuado con doxorubicina debe ser evaluada cuidadosamente en estos casos.

Depresión de la médula ósea: Hay una alta incidencia de la depresión de la médula ósea, principalmente de los leucocitos, lo que requiere un cuidadoso monitoreo hematológico. Con la posología recomendada, la leucopenia suele ser transitoria, alcanzando su punto más bajo en 10 a 14 días después del tratamiento, produciéndose generalmente la recuperación cerca del día 21. Recuentos de glóbulos blancos tan bajos como 1000/mm³ son de esperar durante el

MR. PHARMA S.A.

Marcos Ariel M. Gregori

Director General

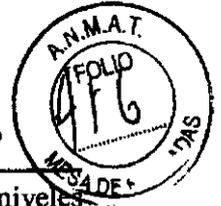
M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez

Gerente



6179



Doxorubicina clorhidrato

tratamiento con dosis adecuadas de doxorubicina. Además deben ser monitoreados los niveles de glóbulos rojos y plaquetas, ya que también pueden estar deprimidos.

La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de dosis, la suspensión o el retraso del tratamiento con doxorubicina.

Inmunosupresión: La doxorubicina es un agente inmunosupresor potente pero de carácter temporal. Deben tomarse medidas adecuadas para prevenir la infección secundaria.

Mielosupresión grave: La mielosupresión grave persistente puede producir superinfección o hemorragia.

Toxicidad aumentada: Se ha informado que la doxorubicina puede aumentar la gravedad de la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer, como la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida, la mucositis inducida por la radioterapia y la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina.

Infertilidad: La doxorubicina puede causar infertilidad durante el tiempo que dure el tratamiento con el del fármaco. Aunque la ovulación y la menstruación parecen volver después de la finalización del tratamiento, no hay información sobre la restauración de la fertilidad masculina.

Insuficiencia hepática: La toxicidad a dosis recomendada de doxorubicina se ve aumentada por la insuficiencia hepática. Se recomienda que una evaluación de la función hepática sea llevada a cabo antes de la dosis individuales, utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina y la BSP. Si es necesario, el régimen de dosificación se debe reducir en consecuencia.

Extravasación: En la administración intravenosa de doxorubicina, una sensación de escozor o ardor significa la extravasación y, aunque el retorno de sangre por la aspiración de la aguja de infusión es buena, la inyección o perfusión debe interrumpirse inmediatamente y reiniciarse en otra vena.

M.R. PHARMA S.A.

Mano Ariel B. Gregorio
Director Técnico
S.A. 1984-1985

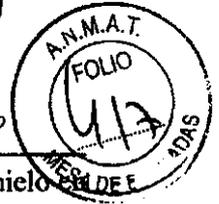
M.R. PHARMA S.A.

Mano Ariel B. Gregorio
Presidente



6179

Doxorubicina clorhidrato



En caso de extravasación, detenga inmediatamente la infusión y aplicar compresas de hielo en el lugar de inyección. La inyección local de dexametasona o hidrocortisona pueden ser utilizados para minimizar la necrosis tisular local. La crema de hidrocortisona al 1% también puede aplicarse a nivel local.

PRECAUCIONES:

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una minuciosa observación del paciente y un extenso monitoreo de laboratorio.

Es muy recomendable por lo tanto que los pacientes sean hospitalizados, al menos durante la primera fase del tratamiento. Hemograma y pruebas de la función hepática deben llevarse a cabo antes de cada tratamiento con doxorubicina.

Interacciones con drogas: En los pacientes que toman doxorubicina y ciclosporina concurrentes deben ser cuidadosamente monitoreados los efectos neurológicos secundarios.

Embarazo: la doxorubicina es embriotóxica y teratogénica en ratas, y embriotóxica y abortígena en conejos, y se han encontrado trazas de la droga en fetos de ratón y en un feto humano abortado. Aunque no hay pruebas concluyentes, hay datos que sugieren que la doxorubicina puede dañar al feto. Por ello se recomienda que la doxorubicina no sea administrada a mujeres que están embarazadas.

Lactancia: La doxorubicina se distribuye en la leche. Los datos experimentales indican que la doxorubicina puede dañar al bebé y no debe ser administrado a las madres que están amamantando.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La doxorubicina puede causar somnolencia. Si se ve afectado, los pacientes no deben conducir o realizar otras actividades que pueden poner a sí mismos o a otros en riesgo.

MR PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

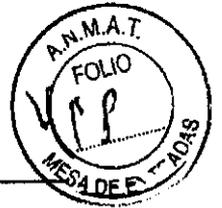
M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez R.
Presidente



6179

Doxorubicina clorhidrato



REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones más comunes:

Cardiovasculares: Cardiotoxicidad, por ejemplo, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular y cambios en el ECG.

Dermatológicas: La extravasación de doxorubicina, necrosis de la piel, celulitis, vesicación, flebitis, alopecia reversible, incluyendo la interrupción del crecimiento de la barba, rayas eritematosas a lo largo de la vena proximal al sitio de la inyección, flebosclerosis. El crecimiento del vello vuelve a la normalidad tras la interrupción del tratamiento.

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, mucositis (estomatitis y esofagitis), diarrea. La mucositis es una complicación frecuente y dolorosa en el tratamiento con doxorubicina. La mucositis generalmente se desarrolla de 5 a 10 días después del tratamiento, y normalmente comienza como una sensación de ardor en la boca y la faringe. Puede involucrar la vagina, el recto y el esófago, y progresar a la ulceración, con riesgo de infección secundaria y por lo general desaparece en 10 días. Comparación retrospectiva de la incidencia de la mucositis sugiere que es menos frecuente a medida que se incrementa el intervalo entre dosis. La mucositis puede ser severa en pacientes que han sufrido previa irradiación a la mucosa.

Generales: La deshidratación, rubor facial (si la inyección se ha dado con demasiada rapidez). La administración de doxorubicina puede causar coloración roja de la orina. Los pacientes deben ser advertidos de que esto no es motivo de alarma.

Hematológicos: La mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia, anemia. La mielosupresión es más frecuente en pacientes que han tenido radioterapia extensa, infiltración ósea por tumor, la función hepática dañada (cuando la reducción apropiada de la dosis no se ha adoptado) y el tratamiento simultáneo con otros agentes mielosupresores. El punto más bajo (tiempo desde el tratamiento a la evidencia en sangre de máxima mielosupresión) de leucopenia y trombocitopenia es de 10 a 15 días después del tratamiento, y volviendo a la normalidad antes del día 21.

Las consecuencias clínicas de la toxicidad sobre médula ósea y hematológicas de la doxorubicina pueden ser fiebre, infecciones, sepsis / septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

MR PHARMA S.A.

Marcelo Adrián Di Giuseppe
Director Técnico

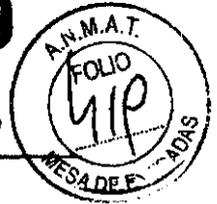
M. R. PHARMA S.A.

Sebastián...
Pres.



6179

Doxorubicina clorhidrato



Reacciones menos comunes

Dermatológicas: Urticaria, hiperpigmentación en la matriz de las uñas y los pliegues dérmicos (principalmente en los niños en algunos casos), recidivas de la reacción cutánea debida a radioterapia previa.

General: Escalofríos y fiebre, anorexia, anafilaxia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas: Leucemia secundaria se ha comunicado raramente con el tratamiento concomitante de doxorubicina y agentes alquilantes.

Sistema nervioso: Somnolencia

Ocular: Conjuntivitis.

Renal: Daño renal.

SOBREDOSIS:

Características clínicas: Los síntomas de sobredosis es probable que sean una extensión de la acción farmacológica de la doxorubicina. Dosis únicas de 250 mg y 500 mg de doxorubicina han resultado mortales. Tales dosis pueden causar la degeneración de miocardio en 24 horas, y mielosupresión grave, los mayores efectos se ven entre 10 y 15 días después de la administración.

Insuficiencia cardíaca tardía puede ocurrir hasta seis meses después de la sobredosis. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y si aparecen los síntomas, iniciar el tratamiento convencional.

Tratamiento: medidas de apoyo sintomático deben ser instituidas. Se debe prestar especial atención a la prevención y el tratamiento de hemorragias graves o posibles infecciones secundarias a severa, persistente depresión de la médula ósea. La transfusión de sangre y un tratamiento de barrera inversa pueden considerarse.

M.R. PHARMA S.A.
Mariano Fidel B. Gregorio
Director Técnico
Calle 1233 P.O. Box 1233

M. R. PHARMA S.A.
Juan Martín
Bogotá



6179

Doxorubicina clorhidrato



“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.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

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

PRESENTACIONES:

Doxorubicina MR Pharma 10 mg: envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos-ampolla.

Doxorubicina MR Pharma 50 mg: envases conteniendo 1, 5, 50 y 100 frascos-ampolla.

CONSERVACION: Conservar el frasco entre 15 y 30° C. Luego de agregar el compuesto diluyente, debe agitarse el frasco, tratando de disolver bien el contenido. La solución reconstituida permanece estable (desde le punto de vista físico químico):

- Temperatura ambiente, durante 7 días, protegida de la luz.
- Refrigerada (a una temperatura entre los 2 y 8° C), durante 15 días, protegida de la luz.

Desde un punto de vista microbiológico, sin embargo, el producto debe utilizarse inmediatamente.

INCOMPATIBILIDADES: la doxorubicina no debe mezclarse con heparina ya que se ha reportado que estas drogas son incompatibles debido a que puede formarse un precipitado. Hasta que los datos específicos de compatibilidad estén disponibles, no se recomienda que la doxorubicina se mezcle con otras drogas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PROTEGER DE LA LUZ CONSERVAR ENTRE 15 y 30° C

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

MR. PHARMA S.A.

Marcelo Ariel Di Giuseppe
Director Técnico

MR. PHARMA S.A.

Sebastián y Wilmar Ríos



6179



Doxorubicina clorhidrato

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R. Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,

Provincia de Buenos Aires. Argentina

Rev. 01-2011


M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico


M. R. PHARMA S.A.
Sebastián
Pres.



6179



Doxorubicina clorhidrato

PROYECTO DE ROTULO**DOXORUBICINA MR PHARMA
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Inyectable liofilizado**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	10 mg
Lactosa monohidrato	30 mg
Manitol	20 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto**Contenido:** envases conteniendo 1, 5, 50 ó 100 frascos-ampolla.**Uso:** infusión IV**CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL
ABRIGO DE LA LUZ.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Vencimiento:****Nº lote:**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
C.A. 1233

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián...



6179



Doxorubicina clorhidrato

PROYECTO DE ROTULO

**DOXORUBICINA MR PHARMA
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Inyectable liofilizado**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de Doxorubicina	50 mg
Lactosa monohidrato	150 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Contenido: envases conteniendo 1, 5, 50 ó 100 frascos-ampolla.

Uso: infusión IV

**CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL
ABRIGO DE LA LUZ.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento:

N° lote:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R. Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.R. Pharma S.A.

M. R. PHARMA S.A.
SOLANGE GARCÍA RÍOS
Gerente



6179

Doxorubicina clorhidrato



PROYECTO DE ETIQUETA

**DOXORUBICINA MR PHARMA
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 10 mg
Inyectable liofilizado**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Clorhidrato de Doxorubicina	10 mg
Lactosa monohidrato	30 mg
Manitol	20 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Uso: infusión IV

**CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL
ABRIGO DE LA LUZ.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento:

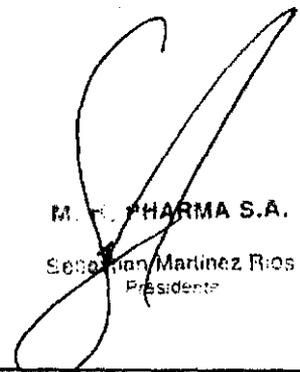
Nº lote:

Certificado Nº

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A


M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico


M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente



6179



Doxorubicina clorhidrato

PROYECTO DE ETIQUETA

**DOXORUBICINA MR PHARMA
DOXORUBICINA CLORHIDRATO 50 mg
Inyectable liofilizado**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Clorhidrato de Doxorubicina	50 mg
Lactosa monohidrato	150 mg
Manitol	100 mg

Posología y forma de administración: ver prospecto adjunto

Uso: infusión IV

**CONSERVAR A TEMPERATURA COMPRENDIDA ENTRE 15°C Y 30°C AL
ABRIGO DE LA LUZ.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Vencimiento:

Nº lote:

Certificado Nº

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.

**Marcos Ariel Di Gregorio
 Director Técnico
 C.N.N. 12337 - B.14 - 1.879**

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián ... Ríos