



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-35475846-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-35475846-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO KEMEX / FLUOROURACILO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FLUOROURACILO 500 mg; aprobada por Certificado N° 48.984.

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 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUOROURACILO KEMEX / FLUOROURACILO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, FLUOROURACILO 500 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: (Rótulo primario): IF-2018-39844555-APN-DERM#ANMAT – (Rótulo secundario): IF-2018-39844410-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-39844010-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-39844251-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.984 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado,

haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-35475846-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

FLUOROURACILO KEMEX
FLUOROURACILO 500 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

5-Fluorouracilo.....	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	8,6 – 9,4
Agua para uso inyectable c.s.p.....	10 ml

Contenido: Frasco ampolla de uso único con 10 ml en envases de 5 Frascos ampolla.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15° - 30 ° C)
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE
ORIGINAL.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 48.984

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

farmacovigilancia@kemexlab.com

Laboratorio KEMEX S.A.
HORACIO M. REYES
APODERADO

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N.14071
Directora Técnica

IF 2018-35813078-APN-DGA#ANMAT
IF 2018-3984355-APN-DERMA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39844555-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Agosto de 2018

Referencia: Rótulo primario - Certificado N° 48.984 - EX-2018-35475846

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.16 14:35:55 -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: 2018.08.16 14:35:57 -03'00'

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

FLUOROURACILO KEMEX
FLUOROURACILO 500 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

5-Fluorouracilo.....	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	8,6 – 9,4
Agua para uso inyectable c.s.p.....	10 ml

Contenido: Frasco ampolla de uso único con 10 ml en envases de 5 Frascos ampolla.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15° - 30 ° C)
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE
ORIGINAL.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 48.984

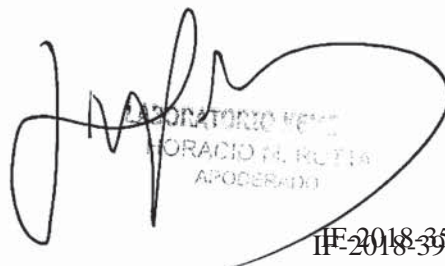
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

farmacovigilancia@kemexlab.com


LABORATORIO KEMEX
NATALIA ALONSO
APOSEDERADO

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14074

IF-2018-35813078-DAPN-DE-ANMAT
IF-2018-39844470-APN-DE-ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39844410-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Agosto de 2018

Referencia: Rótulo secundario - Certificado N° 48.984 - ex-2018-35475846

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.16 14:35:39 -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: 2018.08.16 14:35:40 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO
FLUOROURACILO KEMEX
FLUOROURACILO 500 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

5-Fluorouracilo.....	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	8,6 – 9,4
Agua para uso inyectable c.s.p.....	10 ml

Advertencia

Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo la supervisión de un profesional habilitado y con experiencia en quimioterapia contra el cáncer. Asimismo dicho profesional debe tener conocimiento respecto del uso de potentes metabolitos. Debido a la posibilidad de que se evidencien reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes permanezcan internados por lo menos durante el curso inicial de la terapia.

Acción Farmacológica

Fluorouracilo es un antimetabolito antineoplásico.

Indicaciones y Uso

Fluorouracilo resulta eficaz en el control paliativo del carcinoma de colon, recto, mama, estómago y páncreas.

Farmacología Clínica

Fluorouracilo es una solución estéril inyectable no pirogénica de administración intravenosa. Cada 10 ml de este producto contiene 500 mg de Fluorouracilo. El pH es ajustado a aproximadamente 9,2 von hidróxido de sodio. La denominación química de Fluorouracilo es una primidina fluorinada, es 5-fluoro-2,4 (1H, 3H,) pirimidinediona.

Es un polvo cristalino de color blanco a prácticamente blanco apenas soluble en agua.

Metabolismo

En la vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido deoxiuridílico.

De este modo, Fluorouracilo interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y, en menor medida, inhibe la formación del ácido ribonucleico (ARN).

Debido a que el ADN y el ARN son esenciales para la división y crecimiento celulares, el efecto producido por fluorouracilo puede dar origen a la falta de timina lo cual provoca un crecimiento desequilibrado y muerte de la célula. Los efectos de la privación del ARN y ADN resultan ser más destacados en aquellas células que crecen con mayor rapidez y que absorben Fluorouracilo con una frecuencia más rápida.

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. BOUTA
S. C. S. S. S.

IF-2018-35814078-APN-DCM/A NM/AT

Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Luego de la administración por vía intravenosa, Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos por todo el cuerpo. No obstante su limitada solubilidad lipídica, Fluorouracilo se distribuye rápidamente a través de la barrera cerebral sanguínea y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral.

Siete del 20% de la droga madre es excretada, en forma inalterada, en la orina en el lapso de 6 horas; de este porcentaje, más del 90% es excretado en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada es metabolizada, fundamentalmente en el hígado. El metabolismo catabólico de fluorouracilo resulta en productos de degradación (CO_2 , urea y ∞ -fluoro- β -alanina) que son inactivos. Los metabolitos inactivos son excretados en la orina durante las siguientes 3 a 4 horas. Una vez que Fluorouracilo es marcado en la posición de carbono 6, impidiendo así el metabolismo del ^{14}C a CO_2 , alrededor del 90% de la radioactividad total es excretada en la orina.

Cuando Fluorouracilo es marcado en la posición carbono 2, alrededor del 90% de la radioactividad total es excretada en el CO_2 expirado. La excreción del 90% de la dosis queda así justificada durante el transcurso de las primeras 24 horas luego de la administración intravenosa.

Contraindicaciones

La terapia con Fluorouracilo resulta contraindicada para aquellos pacientes que presenten alimentación deficiente, depresión de la función de la médula ósea, infecciones potencialmente serias o conocida hipersensibilidad a Fluorouracilo.

Advertencias

La dosis de Fluorouracilo no debe exceder los 800 mg.

Se recomienda que los pacientes permanezcan internados durante el primer curso del tratamiento.

Fluorouracilo debería ser utilizado con extremada precaución en aquellos pacientes que ofrecen escasos riesgos con un antecedente de irradiación pélvica con elevadas dosis o utilización previa de agentes alquilantes, o en aquellos pacientes cuya médula ósea se ha visto involucrada en gran medida por tumores metastáticos o en aquellos pacientes con insuficiencia en la función hepática o renal.

Raramente, y de manera inesperada, toxicidad severa (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU ha sido atribuida a la falta de actividad de la dipirimidina dehidrogenasa. Un par de pacientes volvieron a ser estimulados con 5-FU. No obstante haberse disminuido la dosis de 5-FU la toxicidad fue recurrente y progresó de tal manera que el índice de morbilidad empeoró. Así la ausencia de esta enzima catabólica parece resultar en el prolongado clearance de 5-FU.

Embarazo – Efectos teratogénicos

Se ha demostrado que Fluorouracilo es teratogénico en animales de laboratorio. Fluorouracilo exhibió máxima teratogenicidad cuando se lo administró a ratones a través de inyecciones intraperitoneales únicas de 10 a 40 mg/kg al décimo o 12° día de gestación. De la misma manera, la dosis intraperitoneal de 12 a 37 mg/kg que fueron administradas a ratas entre el 9° y 12° del período de gestación así como las dosis intramusculares de 3 a 9 mg, administradas a hámsteres entre el 8° y 11° día de gestación resultaron ser teratogénicas.

Se observaron malformaciones tales como paladares hendidos, defectos en el esqueleto y otras deformaciones en apéndices, patas y colas. Aquellas dosis que fueron teratogénicas en animales equivalen de 1 a 3 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos. En monos, las dosis fraccionadas de 40 mg/kg, administradas entre el 20° y 24° día de gestación no fueron teratogénicas.

No se llevaron a cabo estudios adecuados y bien controlados con Fluorouracilo en embarazadas. Si bien no existe evidencia alguna de haberse registrado teratogenicidad en humanos debido a Fluorouracilo, debería tenerse en cuenta que, según ciertos informes, existen otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (ej: Metotrexato y Aminopterina) que se han utilizado en

humanos.

Aquellas mujeres proclives a quedar embarazadas deberían evitarlo mientras se encuentren bajo tratamiento. En caso que la droga fuere administrada durante el embarazo o en el caso que la paciente quedare embarazada mientras estuviese tomando la droga, la paciente deberá ser informada respecto de los riesgos potenciales que pudiere llegar a sufrir el feto. Fluorouracilo debería ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justificare el riesgo potencial al que se encuentra expuesto el feto.

Tratamiento combinado con otras drogas

Cualquier tipo de terapia que se agregará al estrés del paciente, que interfiriese con la alimentación o que provocase alguna depresión de la función de la médula ósea aumentará la toxicidad del Fluorouracilo.

Raramente y de manera inesperada, severas toxicidades (por ej, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU. No obstante haberse disminuido la dosis de 5-FU, la toxicidad fue recurrente y progresó de tal manera que el índice de morbilidad empeoró. Así, la ausencia de esta enzima ctábólica parece resultar en el prolongado clearance de 5-FU.

Precauciones

Generales: Fluorouracilo es una droga sumamente tóxica que ofrece un escaso margen de seguridad. Por lo tanto, los pacientes deberían encontrarse bajo un continuo control ya que es muy poco probable que se produzca una respuesta terapéutica sin que la misma traiga como consecuencia alguna evidencia de toxicidad. Una severa toxicidad hematológica, hemorragia gastrointestinal o incluso muerte puede derivar del uso de Fluorouracilo a pesar de haberse efectuado una selección meticulosa de los pacientes y de un cuidadoso ajuste de la dosificación.

Si bien resulta más probable observar una severa toxicidad en aquellos pacientes que presentan verdaderos factores de riesgo, en ocasiones se producen fatalidades incluso en pacientes que se encuentran en una condición relativamente buena.

La terapia debería ser discontinuada de inmediato cada vez que se detecte alguno de los siguientes signos de toxicidad:

- Estomatitis o esofagofaringitis, al primer signo visible.
- Leucopenia (cuando el recuento de leucocitos es inferior a 3500) o un recuento de leucocitos en rápido descenso.
- Vómitos intratables.
- Diarrea, evacuación intestinal frecuente o material fecal acuosa.
- Ulceración y hemorragia gastrointestinal.
- Trombocitopenia (cuyo recuento plaquetario es menor de 100.000).
- Hemorragia proveniente de cualquier sitio.

La administración de 5-Fluorouracilo se ha visto asociada con la ocurrencia del síndrome de eritrodisestesia palmar – plantar también conocido como “síndrome mano-pie”. Este síndrome presenta las características de hormigueo tanto en las manos como pies, que puede progresar de tal manera durante los siguientes días que provoca dolor al sostener objetos o al caminar. Las palmas y las plantas se hinchan simétricamente y se vuelven eritematosas con hiperestesia de las falanges distales, acompañada probablemente con descamación. La interrupción de la terapia es seguida de una resolución gradual durante el transcurso de 5 a 7 días. Si bien se ha informado que piridoxina alivia el síndrome de eritrodisesia palmar plantar, no se ha establecido aún el grado de sus seguridad y eficacia.

Información para el paciente: Los pacientes deberían ser informados acerca de los posibles efectos tóxicos, en especial las manifestaciones orales. Los pacientes deberían estar alertas respecto de la posibilidad de alopecia como resultado de la terapia. Por lo general, se trata de un efecto transitorio.

Pruebas de laboratorio: Se recomienda efectuar un recuento de leucocitos con valores

IF-2018-35812078-APN-DCR/A/NM/AT

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

página 3 de 9

diferenciales antes de aplicar cada dosis del producto.

Interacciones con otras drogas: El efecto de leucovorina cálcica puede aumentar la toxicidad de Fluorouracilo.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Problemas de Fertilidad

Carcinogénesis: No se llevaron a cabo estudios a largo plazo en animales con el objeto de evaluar el potencial carcinogénico de Fluorouracilo. No obstante, no existe evidencia alguna de carcinogenicidad en pequeños grupos de datos de ratas, 5 días a la semana, durante el término de 52 semanas, seguido de un periodo de observación de 6 meses de duración. Asimismo, en otros estudios, una dosis de 33 mg/kg de Fluorouracilo fue administrada intravenosamente a ratas macho una vez a la semana, durante 52 semanas, seguido de una observación por el resto de sus vidas, sin haberse evidenciado carcinogenicidad alguna. Las ratas hembras recibieron 1 mg de Fluorouracilo por vía intravenosa una vez por semana, durante 16 semanas, sin haberse detectado ningún efecto sobre la incidencia de adenomas pulmonares. En base a los datos disponibles, no puede llevarse a cabo ninguna evaluación sobre el riesgo de carcinogenicidad al administrar Fluorouracilo a humanos.

Mutagénesis: Fluorouracilo ha inducido *in vitro* la transformación oncogénica de los fibroblastos provenientes de embrión de ratón. Sin embargo, la relación entre oncogénesis y mutagénesis no resulta del todo clara.

Quedó demostrado que fluorouracilo es mutagénico para diversas cepas de *Salmonella typhimurium*, incluyendo TA 1535, TA 1537 y TA 1538 y para diversas cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, si bien no se observó ninguna evidencia de mutagenicidad con las cepas TA 92, TA 98 y TA 100 de *Salmonella typhimurium*.

Asimismo, se detectó un efecto positivo en el test del micronúcleo sobre las células de la médula ósea del ratón. Administrado a través de elevadas concentraciones fluorouracilo produjo rupturas cromosómicas en los fibroblastos de hámster *in vitro*.

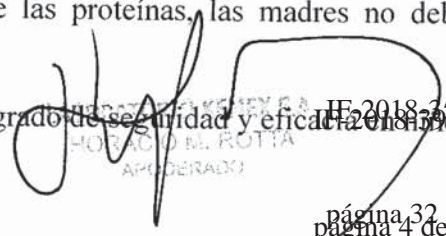
Problemas de Fertilidad:

No se realizó ningún estudio adecuado respecto de la administración de Fluorouracilo en animales que permitiese una evaluación de los efectos de esta droga sobre la fertilidad y la capacidad reproductora en general.

Sin embargo, cuando se suministraron dosis de 125 a 250 mg/kg, intraperitonealmente, quedó demostrado que tales dosis inducen aberraciones y cambios cromosómicos en la organización cromosómica de los espermatozonios en ratas. La diferenciación espermatogónica también se vio inhibida por Fluorouracilo, lo cual resulta en una infertilidad transitoria. No obstante, durante los estudios, en una cepa de ratón sensible a la inducción del esperma condujo a anomalías en dosis orales de hasta 80 mg/kg diarios. En ratas hembras, Fluorouracilo administrado intraperitonealmente en dosis semanales de 25 ó 50 mg/kg durante 3 semanas el transcurso de las fases preovulatorias de la ovogénesis, redujo significativamente la incidencia de apareamientos fértiles, demoró el desarrollo de los embriones pre y post implante, incrementó la incidencia de la letalidad pre implante e indujo anomalías cromosómicas en estos embriones. Durante un estudio limitado en conejos, una dosis única de 25 mg/kg de Fluorouracilo o 5 dosis diarias de 5 mg/kg día no logaron ejercer ningún efecto sobre la ovulación, no parecieron afectar el implante y sólo alcanzaron un efecto limitado al producir la destrucción del cigoto. Así, podría esperarse que compuestos tales como Fluorouracilo que interfieran con la síntesis de ADN, ARN y de las proteínas ejerzan efectos adversos sobre la gametogénesis.

Lactancia: Se desconoce si Fluorouracilo es excretado en la leche materna. Debido a que Fluorouracilo inhibe la síntesis del ADN, ARN y de las proteínas, las madres no deberían amamantar mientras estuviesen recibiendo esta droga.

Uso pediátrico: No se ha establecido el grado de seguridad y eficacia en niños.


 IF 2018-25813078-AR-DE-AMMAT
 HORACIO M. ROTTA
 APODERADO
 Natalia Alonso
 M.N. 14071
 Directora Técnica

Reacciones Adversas

Durante la terapia es muy común observar casos de estomatitis y esófagofaringitis (que puede conducir a una descamación y ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y emesis.

Luego de cada curso de terapia adecuada con Fluorouracilo, por lo general, se detecta leucopenia. Los valores más bajos en materia de recuento de leucocitos, por lo general, se observan entre el 9° y 14° días luego del primer curso de tratamiento, si bien, no resulta común que la depresión máxima pueda llegar a demorarse tanto como 20 días. Hacia el día 30, el recuento de leucocitos generalmente retorna al rango normal.

En un número significativo de casos puede observarse alopecia y dermatitis. La dermatitis comprobada con mayor asiduidad es una erupción prurítica máculopapilar que, por lo general, aparece en las extremidades, siendo menos frecuente en el tronco. En general es reversible y habitualmente responde al tratamiento sintomático.

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.

Gastrointestinales: Ulceración y hemorragia gastrointestinales.

Reacciones alérgicas: Anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Neurológicas: Síndrome cerebral agudo (que puede persistir luego de la discontinuación del tratamiento), nistagmo, cefalea.

Dermatológicas: Sequedad en la piel, fisuramiento, fotosensibilidad, que se manifiesta por eritema o un aumento en la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, según lo manifestado por la sensación de hormigueo en las manos y pies seguida de dolor, eritema e hinchazón.

Oftálmicas: Estenosis del conducto lagrimal, cambios en la vista, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión, euforia.

Otras: Tromboflebitis, epistaxis, cambio observados en uñas (incluyendo la pérdida de las mismas).

Sobredosificación

En virtud del modo de administración, la sobredosificación de Fluorouracilo no es demasiado posible. No obstante, podrían producirse algunas manifestaciones anticipadas tales como náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y hemorragias gastrointestinales, depresión de la médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). No existe ningún antídoto específico para tratar estas sobredosis.

Aquellos pacientes que han sido expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deberían ser monitoreados hematológicamente durante, por lo menos 4 semanas.

En el caso de que aparecieran anormalidades, debería emplearse la terapia apropiada.

A continuación se detalla la toxicidad aguda intravenosa de Fluorouracilo:

Especie	DL ₅₀ (mg/kg ± E.S.)
Ratón	340 ± 17
Rata	165 ± 26
Conejo	27 ± 5,1
Perro	31,5 ± 3,8

Posología y forma de administración

Información general:

Fluorouracilo inyectable debe ser administrado únicamente por vía intravenosa tratando de evitar toda posibilidad de extravasación. No necesita diluirse.

Toda la dosificación programada se basa en el peso real del paciente. No obstante, se utilizará la masa

LABORATORIO KEMEX S.A.

AV. LAS PAVAS 1000
CALLE 1000

IF-2018-35813078-APN-DCA#ANMAT
IF-2018-39844010-APN-DEMA#ANMAT

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

flaca corporal estimada (es decir, el peso seco) si el paciente es obeso o si se ha producido una ganancia degenerada de peso debido a edema, ascitis u otra forma de retención anormal de líquido. Se recomienda que, con anterioridad al tratamiento, cada paciente sea cuidadosamente evaluado de forma tal que pueda calcularse la dosis inicial óptima de Fluorouracilo del modo más exacto posible.

Las drogas parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para comprobar la presencia de partículas extrañas y decoloración siempre que la solución y el envase así lo permitan. Si bien la solución de Fluorouracilo puede perder levemente su color durante su almacenamiento, la potencia y seguridad no se ven afectadas.

Si se forma precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redisolver mediante calentamiento a 60 °C con agitación vigorosa. Dejar enfriar hasta llegar a 37 °C antes de usar.

Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continúa observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.

Dosificación

Debe administrarse una dosis de 12 mg/kg por vía intravenosa, una vez al día, durante 4 días consecutivos. La dosis diaria no debería exceder los 800 mg. Si no se observa ninguna toxicidad, se procede a administrar una dosis de 6 mg/kg al 6°, 8°, 10° y 12° día salvo que se produjere alguna toxicidad.

No se administra ninguna terapia los días 5°, 7°, 9° y 11°. La terapia debe ser discontinuada luego del 12° día aunque, incluso, aparentemente, sino existe la posibilidad de toxicidad alguna. (Sírvese consultar las secciones Advertencia y Precauciones).

Aquellos pacientes que ofrecen escasos factores de riesgo o aquellos que no poseen un correcto estado alimenticio (sírvese consultar las secciones Contraindicaciones y Advertencias) deberían recibir 6 mg/kg diarios durante 3 días. Si no se observa ninguna toxicidad, se procede a administrar una dosis de 3 mg/kg los días 5°, 7° y 9° día, salvo que se produjere alguna toxicidad. No se administra ninguna terapia los días 4°, 6° u 8°.

La dosis diaria no deberá exceder los 400 mg.

Una secuencia de inyecciones aplicables en cualquiera de estos dos cronogramas constituye un "curso de terapia".

Terapia de mantenimiento: En aquellos casos que la toxicidad no ha constituido un problema, se recomienda continuar con la terapia utilizando cualquiera de los siguientes cronogramas:

Repita la dosis del primer curso cada 30 días luego del último día del curso previo de tratamiento.

Cuando los signos tóxicos provenientes del curso inicial de la terapia se calmaron, administrar una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg/kg semanales como dosis única. No exceder 1 g por semana.

La reacción del paciente en el curso previo de la terapia debería ser tenida en cuenta para determinar la cantidad de droga que debe utilizarse. En tal sentido debería ajustarse la dosis. Algunos pacientes han recibido entre 9 y 45 cursos de tratamiento durante períodos que abarcaron de 12 a 60 semanas.

Deberían considerarse los procedimientos destinados a la correcta manipulación y modo de eliminación de las drogas anti cancerígenas. Se publicaron varias pautas sobre este tema, si bien no existe una coincidencia general que avale la necesidad o adecuación de toso aquellos procedimientos recomendados en dichas pautas.

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 Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Laboratorio KEMEX S.R.L.
HORACIO M. ROTTA
APOCERBAO

IF 2018-35814018-APN-DEMA/ANMAT

Laboratorio Kemex
Natalia Alonso
M.N. 14071
Directora Técnica

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

PRESENTACIONES

Para uso Intravenoso: Frasco ampolla de uso único con 10 ml en envases de 5 Frascos ampolla.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15° - 30 ° C) PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 48.984
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com
farmacovigilancia@kemexlab.com


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO


Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14074
Directora Técnica



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39844010-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Agosto de 2018

Referencia: Prospectos - Certificado N° 48.984 - EX-2018-35475846

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 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: 2018.08.16 14:34:49 -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: 2018.08.16 14:34:51 -03'00'

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE
FLUOROURACILO KEMEX
FLUOROURACILO 500 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

5-Fluorouracilo.....	500 mg
Hidróxido de sodio c.s.p.....	8,6 – 9,4
Agua para uso inyectable c.s.p.....	10 ml

Advertencia

Se recomienda que Fluorouracilo sea administrado únicamente por o bajo la supervisión de un profesional habilitado y con experiencia en quimioterapia contra el cáncer. Asimismo dicho profesional debe tener conocimiento respecto del uso de potentes metabolitos. Debido a la posibilidad de que se evidencien reacciones tóxicas severas, se recomienda que los pacientes permanezcan internados por lo menos durante el curso inicial de la terapia.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

1. Qué es Fluorouracilo Kemex y para qué se utiliza

Fluorouracilo Kemex contiene el principio activo fluorouracilo. Es un medicamento contra el cáncer. Fluorouracilo Kemex se usa para tratar muchos tipos de cánceres comunes, especialmente los cánceres de intestino grueso y mama. Puede usarse en combinación con otros medicamentos contra el cáncer y radioterapia.

2. Antes de usar Fluorouracilo Kemex

No use Fluorouracilo Kemex

- Si usted es alérgico (hipersensible) al fluorouracilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene infecciones graves (p. ej. Herpes zóster, varicela).
- Si su tumor no es maligno.
- Si se encuentra muy debilitado a causa de una larga enfermedad.
- Si su médula ósea se ha dañado debido a otros tratamientos (incluida la radioterapia)

Laboratorio KEMEX S.A.
GREGORIO M. ROTTA
APODERADO

Laboratorio KEMEX S.A.
M.N. 14071
Directora Técnica

- Si está tomando brivudina, sorivudina o análogos (medicamentos antivirales).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.

Tenga especial cuidado con Fluorouracilo Kemex.

- Si el número de células en sangre disminuye demasiado (se le harán análisis de sangre para comprobarlo).
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene algún problema hepático, incluida la ictericia (piel amarillenta).
- Si tiene problemas cardiacos. Informe a su médico si experimenta cualquier dolor en el pecho durante el tratamiento.
- Si tiene una actividad reducida o deficiencia de la enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa).
- Si ha recibido radiación en la zona pélvica a una dosis elevada.

Uso de otros medicamentos

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

Los medicamentos que se aportan interfieren en el efecto del fluorouracilo.

- Metotrexato (un medicamento contra el cáncer, la artritis o psoriasis)
- Metronidazol (un antibiótico)
- Folinato de calcio (usado para reducir los efectos nocivos de los medicamentos contra el cáncer)
- Alopurinol (usado para tarta la gota)
- Warfarina (usada para tratar coágulos sanguíneos)
- Interferón alfa 2a; brivudina, sorivudina y análogos (estos últimos, medicamentos antivirales)
- Cisplatino (un medicamento contra el cáncer)
- Fenitoína (usado para controlar la epilepsia, las convulsiones y las arritmias del corazón)
- Vacunas

Embarazo y lactancia

Si es una mujer en edad fértil debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras use este medicamento y al menos durante los 6 meses posteriores. Si se queda embarazada mientras recibe este tratamiento, informe a su médico y busque asesoramiento genético.

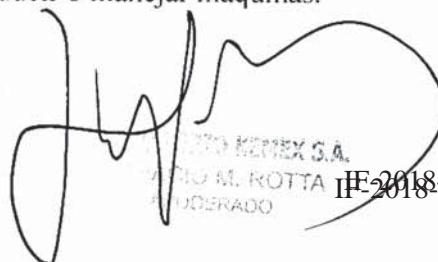
Dado que se desconoce si el fluorouracilo pasa a la leche materna, se debe interrumpir la lactancia si la madre recibe tratamiento con fluorouracilo.

Si es un hombre, debe evitar concebir un hijo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores al cese del tratamiento con Fluorouracilo. El tratamiento con Fluorouracilo puede causar esterilidad irreversible y es recomendable que reciba asesoramiento sobre la posibilidad de conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento.

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

Conducción y uso de maquinas

No conduzca ni maneje maquinas porque el fluorouracilo puede producir efectos adversos como náuseas y vómitos. También puede producir acontecimientos adversos sobre el sistema nervioso y cambios en la visión. Si experimenta cualquiera de estos efectos, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ya que puede alterar su capacidad para conducir o manejar máquinas.



KEMEX S.A.
R. M. ROTTA
TUERADO

IF-2018-358142-APN-DGSA-ANMAT

Laboratorio
M.A. 14071
Directora Técnica

3. Cómo usar Fluorouracilo Kemex

La dosis del medicamento que se le administrará dependerá de su estado de salud general, su peso corporal, si ha sido operado recientemente y del estado de su hígado y sus riñones. También dependerá de los resultados de los análisis de sangre. La dosis no superará 1 g al día. El primer ciclo de tratamiento se puede administrar diariamente o a intervalos semanales. Los ciclos siguientes se pueden administrar de acuerdo con su respuesta al tratamiento. También puede recibir el tratamiento en combinación con la radioterapia.

Si bien la solución de Fluorouracilo puede perder levemente su color durante su almacenamiento, la potencia y seguridad no se ven afectadas.

Si se forma precipitado como resultado de la exposición a bajas temperaturas redissolver mediante calentamiento a 60 °C con agitación vigorosa. Dejar enfriar hasta llegar a 37 °C antes de usar.

Si luego del tratamiento detallado anteriormente se continúa observando precipitado en la zona del tapón, se recomienda no utilizar el producto.

Antes de la administración, el medicamento se puede diluir con una solución de glucosa, solución salina o agua para preparaciones inyectables. Se le administrará a través de una vena o una arteria.

Si se le administra en una vena, puede ser como inyección normal o como inyección lenta por goteo (perfusión). Si se le administra a través de una arteria, se le administrará como una perfusión.

Si usa más Fluorouracilo Kemex del que debiera

Dado este medicamento se le administrará mientras esté en el hospital es poco probable que reciba demasiado o demasiado poco; sin embargo hable con su médico si tiene alguna preocupación.

Se le practicarán análisis de sangre durante y después del tratamiento con Fluorouracilo Kemex para controlar los niveles de células en sangre, y cabe la posibilidad de que deba cesar el tratamiento si el número de glóbulos blancos es demasiado bajo.

Se pueden producir náuseas, vómitos, diarrea, mucositis oral grave (inflamación y ulceración de la mucosa oral) y mucositis gástrica (ulceras y hemorragias gastrointestinales) sobre todo si recibe demasiado fluorouracilo.

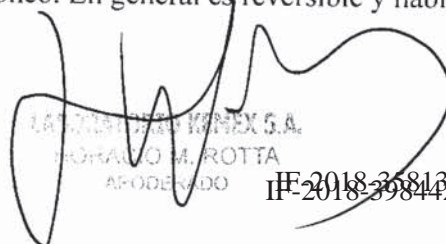
4. Posibles efectos adversos

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

Durante la terapia es muy común observar casos de estomatitis y esófagofaringitis (que puede conducir a una descamación y ulceración), diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

Luego de cada curso de terapia adecuada con Fluorouracilo, por lo general, se detecta leucopenia. Los valores más bajos en materia de recuento de leucocitos, por lo general, se observan entre el 9° y 14° días luego del primer curso de tratamiento, si bien, no resulta común que la depresión máxima pueda llegar a demorarse tanto como 20 días. Hacia el día 30, el recuento de leucocitos generalmente retorna al rango normal.

En un número significativo de casos puede observarse alopecia y dermatitis. La dermatitis comprobada con mayor asiduidad es una erupción prurítica máculopapilar que, por lo general, aparece en las extremidades, siendo menos frecuente en el tronco. En general es reversible y habitualmente responde al tratamiento sintomático.


LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.N. 14071
Dpto. de Control de Calidad
Dpto. de Control de Calidad

IF-2018-35813078-APN-DEGAMA-MAT

Otras reacciones adversas son:

Hematológicas: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Cardiovasculares: Isquemia del miocardio, angina.

Gastrointestinales: Ulceración y hemorragia gastrointestinales.

Reacciones alérgicas: Anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Neurológicas: Síndrome cerebral agudo (que puede persistir luego de la discontinuación del tratamiento), nistagmo, cefalea.

Dermatológicas: Sequedad en la piel, fisuramiento, fotosensibilidad, que se manifiesta por eritema o un aumento en la pigmentación de la piel, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, según lo manifestado por la sensación de hormigueo en las manos y pies seguida de dolor, eritema e hinchazón.

Oftálmicas: Estenosis del conducto lagrimal, cambios en la vista, lagrimeo, fotofobia.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión, euforia.

Otras: Tromboflebitis, epistaxis, cambio observados en uñas (incluyendo la pérdida de las mismas).

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 Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas Te.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

PRESENTACIONES

Para uso Intravenoso: Frasco ampolla de uso único con 10 ml en envases de 5 Frascos ampolla.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (ENTRE 15° - 30 ° C) PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO.**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 48.984

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Argentina.

Tel: 011-4138-1000

www.kemexlab.com

farmacovigilancia@kemexlab.com

LABORATORIO KEMEX S.A.
HORACIO M. ROTTA
APODERADO

Laboratorio Kemex S.A.
Natalia Alonso
M.C. 14071
Directora Técnica

IF 2018-35813078-APN-DGA#ANMAT
IF 2018-39844251-APN-DERMA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39844251-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 16 de Agosto de 2018

Referencia: Información para pacientes - Certificado N° 48.984 - EX-2018-35475846

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 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: 2018.08.16 14:35:18 -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: 2018.08.16 14:35:19 -03'00'