



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

DISPOSICIÓN Nº

1191

BUENOS AIRES, **30 ENE 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015490-14-6 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 ETOPOSIDO KEMEX / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ETOPOSIDÓ 100 mg/5 ml, aprobada por Certificado Nº 51.449.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

DISPOSICIÓN N°

2612/04

Que a fojas 82 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ETOPOSIDO KEMEX / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ETOPOSIDO 100 mg/5 ml, aprobada por Certificado N° 51.449 y Disposición N° 2612/04, propiedad de la firma LABORATORIO KEMEX S.A., cuyos textos constan de fojas 37 a 47, 52 a 62 y 67 a 77, para los prospectos, de fojas 48, 63 y 78 para los rótulos y la información para el paciente de fojas 49 a 51, 64 a 66 y 79 a 81.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2612/04 los prospectos autorizados por las fojas 37 a 47, los rótulos autorizados por las fojas 48 y la información para el paciente



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

DISPOSICIÓN N°

191

autorizada por las fojas 49 a 51, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.449 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015490-14-6

DISPOSICIÓN N°

191

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1191** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.449 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO KEMEX S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ETOPOSIDO KEMEX / ETOPOSIDO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, ETOPOSIDO 100 mg/5 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2612/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015462-02-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2612/04.	Prospectos de fs. 37 a 47, 52 a 62 y 67 a 77, corresponde desglosar de fs. 37 a 47. Rótulos de fs. 48, 63 y 78, corresponde desglosar fs. 48. Información para el paciente de fs. 49 a 51, 64 a 66 y 79 a 81, corresponde desglosar de fs. 49 a 51.



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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO KEMEX S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.449 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**30 ENE 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-015490-14-6

DISPOSICIÓN N° **N.º 191**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

**ETOPÓSIDO KEMEX
ETOPÓSIDO
Solución Inyectable 100 mg/ 5 mL**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

ETOPÓSIDO KEMEX 100 mg–Solución Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

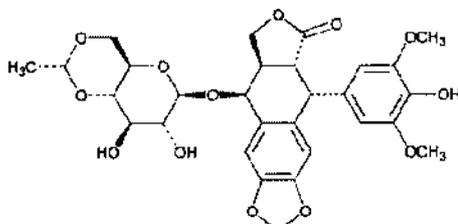
Etopósido	100,0 mg
Acido Citrico	10,0 mg
Alcohol bencilico	150,0 mg
Polisorbato 80	400,0 mg
Polietilenglicol 300	3250,0 mg
Alcohol absoluto c.s.p	5,0 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Clasificación ATC: L01CB01

Formula estructural y molecular: C₂₈H₃₂O₁₃



INDICACIONES

El Etopósido está indicado para el tratamiento de:

- tumores testiculares en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.
- cáncer de células pequeñas del pulmón, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.
- leucemia monoblastica (AML M5) y leucemia mielo monoblastica aguda (AML M4) cuando haya fracasado la terapia habitual (en combinación con otros agentes quimioterapéuticos).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

El etopósido es un derivado semisintético de la podofilotoxina usado en el tratamiento de determinadas enfermedades neoplásicas. Las podofilotoxina inhiben la mitosis bloqueando el ensamblaje de los microtúbulos. El etopósido inhibe la progresión del ciclo celular en la fase pre mitótica (S avanzada y G2).

No interfiere en la síntesis de los ácidos nucleínicos.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14074
DIRECTORA TÉCNICA

1191


kemex
laboratorio

Propiedades farmacocinéticas

La concentración de etopósido en la sangre y los órganos es baja, con valores máximos en el hígado y los riñones. La unión a proteínas podría ser tan alta como del 98%.

Con la administración intravenosa, la mejor manera de describir la eliminación del etopósido es un proceso bifásico, con una vida media inicial de 1,5 horas aproximadamente. Después de la distribución, la vida media es de unas 40 horas. La vida media terminal es de 6-8 horas.

Después de una única dosis intravenosa, el etopósido se excreta por la orina en un 63% aproximadamente y por las heces en un 31% aproximadamente al cabo de 80 horas.

El etopósido se elimina mediante procesos renales y no renales, como son el metabolismo y la excreción biliar. El aclaramiento plasmático de etopósido está reducido en pacientes con disfunción renal.

En adultos, el aclaramiento corporal total de etopósido guarda relación con el aclaramiento de creatinina, la concentración sérica de albúmina y el aclaramiento no renal. En niños, los niveles elevados de ALT sérica se asocian a un menor aclaramiento corporal total del fármaco. El uso previo de cisplatino puede provocar una reducción del aclaramiento corporal total del etopósido

POSOLÓGIA/ DOSIFICACION

La dosis usual de etopósido, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados, es de 100-120 mg/m²/día mediante perfusión continua durante 30 minutos durante 3-5 días, seguido por un periodo de descanso de 10-20 días.

Generalmente se administran de 3 a 4 ciclos de quimioterapia. La dosis y la cantidad de ciclos se deben ajustar al nivel de supresión de la médula ósea y la reacción del tumor.

Etopósido se administra por perfusión intravenosa lenta. **ETOPÓSIDO NO DEBE ADMINISTRARSE POR INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA.**

Ajuste de dosis

La dosificación de etopósido debe modificarse teniendo en cuenta el efecto mielosupresor de otros medicamentos administrados en combinación, o los producidos por la radioterapia o quimioterapia previa que pueda comprometer la reserva de la médula ósea.

Los pacientes no deben empezar un nuevo ciclo de tratamiento con etopósido si el recuento leucocitario es inferior a 1500 células/mm³ o si los recuentos de plaquetas son inferiores a los 100.000 células/mm³, a menos que sea producido por la enfermedad.

Las dosis siguientes a la dosis inicial deberán ajustarse si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días o está asociado con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor a 25.000 células/mm³, o si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 o 4 o el aclaramiento renal es menor de 50 ml/min.

Insuficiencia renal

En pacientes con trastornos de la función renal, deberá considerarse la siguiente modificación de la dosis inicial, en base a la medida del aclaramiento de creatinina

Medida de aclaramiento de creatinina	Dosis de Etoposido
>50 mL/min	100 % de la dosis
15-50 mL/min	75 % de la dosis

La dosificación posterior de etopósido se basará en la tolerabilidad del paciente y en el efecto clínico. Aunque no se dispone de datos específicos, en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min se deberá considerar una reducción adicional de la dosis en estos pacientes.

Laboratorio KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA GENERAL

La dosificación posterior de etopósido se basará en la tolerabilidad del paciente y en el efecto clínico

Precauciones de administración: Se han descrito casos de hipotensión tras la administración intravenosa rápida del preparado. Por tanto, se recomienda administrar la solución de etopósido durante un período de 30 a 60 minutos. Dependiendo de la tolerancia del paciente, pueden requerirse tiempos de perfusión más prolongados. Al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deberá tenerse precaución al manipular y preparar la solución de etopósido. Puede producirse reacciones en la piel asociadas a la exposición accidental a etopósido.

Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de etopósido entra en contacto con la piel o mucosa, lavar inmediatamente la piel o mucosa con abundante agua y jabón.

Etopósido Kemex, concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml se debe diluir inmediatamente antes del uso con una solución de dextrosa en agua al 5% o una solución salina al 0,9% para alcanzar una concentración final de 0,2 a 0,4 mg/ml. A concentraciones más altas se puede producir precipitación del etopósido.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso/manipulación

Antes de su empleo diluir con Cloruro de Sodio al 0,9% o Dextrosa al 5% para obtener una concentración de 0.2 mg/ml o 0.4 mg/ml. Si las concentraciones son más elevadas puede ocurrir precipitación. La infusión debe realizarse en 30 a 60 minutos

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Hay que evitar todo contacto con el líquido.

Durante la preparación y la reconstitución, hay que usar una técnica de trabajo estrictamente aséptica; las medidas protectoras deben incluir el uso de guantes, máscara, gafas de seguridad y ropa protectora. Se recomienda el uso de una campana de flujo de aire laminar vertical (LAF).

Durante la administración hay que llevar guantes. El procedimiento de eliminación de residuos debe tener en cuenta la naturaleza citotóxica de esta sustancia.

Si el etopósido entra en contacto con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

CONTRAINDICACIONES

Mielosupresión grave, excepto cuando la misma esté causada por la enfermedad subyacente.

-Trastorno hepático grave.

-Hipersensibilidad al etopósido o a alguno de sus componentes.

-Lactancia.

-En pacientes inmunodeprimidos está contraindicado el uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla u otras vacunas vivas.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico.

ADVERTENCIAS

Etopósido debe ser administrado por personal experimentado en el uso de terapia antineoplásica. Se pueden producir reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de etopósido. Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de perfusión para evitar una posible infiltración durante la administración del fármaco. En este momento no se conoce un tratamiento específico para las reacciones de extravasación.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1407
DIRECTORA TÉCNICA

PRECAUCIONES

Etopósido puede originar mielosupresión grave con las consiguientes infecciones o hemorragias. Tras la administración de etopósido, se han comunicado casos fatales de mielosupresión. Los pacientes tratados con etopósido deberán ser controlados frecuentemente y con precaución debido a la posible aparición de mielosupresión durante y después del tratamiento. La supresión de la médula ósea dosis-limitante es la toxicidad más significativa asociada al tratamiento con etopósido. Deberán realizarse los siguientes estudios al inicio del tratamiento y antes de cada dosis subsiguiente de etopósido: recuento de plaquetas, determinación de hemoglobina y recuento de leucocitos y diferencial. Si antes de iniciar el tratamiento con etopósido se ha administrado radioterapia o quimioterapia, debe dejarse un intervalo de tiempo adecuado para que se recupere la médula ósea.

Etopósido no debe ser administrado en pacientes con recuento de neutrófilos inferior a 1500 células/mm³ o si los recuentos de plaquetas son inferiores a los 100.000 células/mm³, a menos que sea producido por la enfermedad.

Deberán ajustarse las dosis subsiguientes si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ durante más de 5 días o está asociado con fiebre o infección, si el recuento de plaquetas es menor a 25.000 células/mm³, o si se desarrolla cualquier otra toxicidad de grado 3 ó 4 o el aclaramiento renal es menor de 50 ml/min. La dosis deberá modificarse teniendo en cuenta el efecto mielosupresor de otros medicamentos administrados en combinación, o los producidos por la radioterapia o quimioterapia previa que pueda comprometer la reserva de la médula ósea.

Se ha descrito aparición de leucemia aguda en pacientes en regímenes quimioterápicos que contienen etopósido, que puede presentarse con o sin síndrome mielodisplásico,

Se desconoce la acumulación de riesgo, así como los factores de predisposición relacionados con el desarrollo de leucemia secundaria. Se han sugerido las pautas de administración así como las dosis acumulativas, pero no se han definido claramente.

Se ha observado una anomalía en el cromosoma 11q23 en algunos casos de leucemia secundaria en pacientes que han recibido epipodofilotoxinas. También se ha detectado esta anomalía en pacientes que han desarrollado leucemia secundaria después de ser tratados con quimioterapia que no contenía epipodofilotoxinas y en leucemia de novo. Otra característica asociada con leucemia secundaria en pacientes que habían recibido epipodofilotoxinas parece ser un período de latencia corto, con una media de tiempo de desarrollo de leucemia de aproximadamente 32 meses.

El médico deberá tener en cuenta la posible aparición de una reacción anafiláctica con etopósido, que se manifiesta por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión, que pueden ser fatales. El tratamiento es sintomático. La perfusión debe interrumpirse inmediatamente, iniciándose la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos y/o expansores de volumen del plasma, según criterio médico.

Etopósido solo deberá ser administrado por perfusión intravenosa (normalmente durante un período de 30 a 60 minutos) ya que se ha notificado casos de hipotensión como un posible efecto adverso de la inyección intravenosa rápida.

En todos los casos en los que se piense iniciar una quimioterapia con etopósido el médico deberá considerar la necesidad y el beneficio del medicamento frente al riesgo de posibles reacciones adversas. La mayoría de estas reacciones adversas son reversibles si se detectan rápidamente. Si aparecen reacciones graves, debe reducirse o interrumpirse la dosificación y deben tomarse las medidas correctoras adecuadas, de acuerdo con el criterio del médico. La reinstauración del tratamiento con etopósido debe realizarse con precaución y con una adecuada consideración de

1191



Kemex
laboratorio

la necesidad adicional del fármaco, poniendo una atención especial a la posible recurrencia de toxicidad.

Los pacientes con bajos niveles de albúmina sérica pueden tener un mayor riesgo de presentar toxicidad asociada con etopósido. Los pacientes con alteración hepática y de la función renal deberán monitorizarse regularmente la función hepática y renal por el riesgo de acumulación.

Las infecciones bacterianas han de estar bajo control antes de iniciar el tratamiento con etopósido. Hay que tener mucho cuidado cuando se administre etopósido a pacientes que estén o hayan estado expuestos a infección por herpes zóster.

Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de esperma para el propósito de concepción posterior.

Población pediátrica

No se ha estudiado de forma sistemática la seguridad y eficacia de etopósido en pacientes pediátricos.

Etopósido inyectable contiene polisorbato 80. En niños prematuros se ha comunicado que un producto inyectable de vitamina E que contiene polisorbato 80, puede estar asociado con un síndrome de riesgo vital, consistente en fallo hepático y renal, deterioro pulmonar, trombocitopenia y ascitis. Este producto contiene el 24% m/v de etanol. Cada vial de 5 ml contiene hasta 1,2 g de etanol y cada vial de 25 ml contiene hasta 6 g de etanol. Esto puede ser perjudicial para las personas que padecen trastornos hepáticos, alcoholismo, epilepsia o lesiones o enfermedades cerebrales, así como para los niños y las mujeres embarazadas. El alcohol también puede modificar o incrementar el efecto de otros fármacos.

Este medicamento contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoide en niños menores de 3 años de edad.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dosis elevadas de Ciclosporina, que alcancen concentraciones superiores a 2000 ng/ml, administradas conjuntamente con etopósido oral han provocado un incremento del 80% de la exposición de etopósido (AUC) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etopósido comparado con la administración única del mismo.

El tratamiento concomitante con cisplatino está asociado con una reducción del aclaramiento corporal total de etopósido.

El tratamiento concomitante con fenitoina está asociado con un aumento del aclaramiento de etopósido y disminución de la eficacia.

El tratamiento concomitante con warfarina puede producir un aumento en la razón Normalizada Internacional (INR). Se recomienda una monitorización estrecha del INR.

Existe un aumento de riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal con el uso de la vacuna de la fiebre amarilla. En pacientes inmunodeprimidos están contraindicadas las vacunas vivas.

Puede esperarse un efecto aditivo o sinérgico de etopósido con el uso previo o simultáneo con otros fármacos con efecto mielosupresor.

La unión a proteínas plasmáticas in vitro es del 97%. La fenilbutazona, salicilato sódico y aspirina pueden desplazar a etopósido unido a proteínas plasmáticas.

Se ha descrito la resistencia cruzada entre antraciclinas y etopósido experimentos preclínicos.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA GENERAL

La aparición de leucemia aguda, que puede ocurrir con o sin fase preleucémica, se ha descrito raramente en pacientes tratados con etopósido en asociación con otros medicamentos antineoplásicos, por ejemplo bleomicina, cisplatino, ifosfamida, metotrexato.

Se ha notificado la aparición de leucemia aguda, con o sin fase pre leucémica, en pacientes tratados con etopósido asociado a otros fármacos antineoplásicos, como bleomicina, cisplatino, ifosfamida, metotrexato.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujeres en edad fértil

Etopósido puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Etopósido ha demostrado ser teratogénico en ratón y rata. No se han realizado estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. Si se utilizan estos fármacos en el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser advertida de los posibles riesgos para el feto.

Contracepción en hombres y mujeres

Debido al efecto potencialmente mutagénico de etopósido, se requiere tanto a hombres como a mujeres durante el tratamiento y hasta 6 meses de finalizar el tratamiento la contracepción eficaz. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener hijos después de finalizar el tratamiento. Debido a que etopósido puede reducir la fertilidad masculina, debe considerarse la conservación de espermia para el propósito de concepción posterior.

Lactancia

Se desconoce si estos fármacos se excretan en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y a las posibles reacciones adversas en lactantes por etopósido, deberá tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento valorando la importancia del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios del efecto de etopósido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente experimenta efectos adversos tales como fatiga y somnolencia deberá evitar conducir o utilizar máquinas.

Incompatibilidades

Se ha comunicado que los dispositivos de plástico fabricados con polímeros acrílicos o ABS se agrietan cuando se usan con Etopósido Kemex, concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml sin diluir. No se ha comunicado este efecto con el etopósido después de la dilución del concentrado para solución para perfusión siguiendo las instrucciones.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

Se han utilizado las siguientes frecuencias:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)
- Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 114071
DIRECTORA TÉCNICA

1100


Kemex
laboratorio

Neoplasias benignas, malignas y no especificas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda
	Frecuencia no conocida	Leucemia promielocitica aguda
Trastornos de la sangre y del sistema linfatico *	Muy frecuentes	Mielosupresion*, leucopenia trombocitopenia , neutropenia, anemia
Trastornos cardiacos:	Frecuentes	Infarto de miocardio, arritmia
Trastornos del sistema inmunologico	Frecuentes	Reacciones de tipo anafilactico**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos, neurotoxicidad (por ejemplo. , somnolencia, fatiga)
	Poco frecuentes	Neuropatia periferica
	Raras	Convulsiones***, neuritis óptica, ceguera cortical transitoria
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotension sistolica transitoria tras la administration intravenosa rapida, hipertension
Trastornos respiratorios, toracicos, y mediastinicos	Raras	Fibrosis pulmonar, Neumonia intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, nauseas y vomitos, anorexia
	Frecuentes	Mucositis (incluyendo estomatitis y esofagitis), diarrea
	Raras	Disfagia, disgeusia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hepatotoxicidad
	Frecuencia no conocida	Aumento de la bilirrubina, SGOT y fosfatasa alcalina (dosis elevadas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutaneo	Muy frecuentes	Alopecia, pigmentation
	Frecuentes	Erupcion, urticaria, prurito
	Raras	Síndrome de Stevens- Johnson, necrolisis epidermica toxica, dermatitis de recuerdo a radiacion
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administration	Muy frecuentes	Astenia, malestar
	Frecuentes	Extravasacion***, flebitis
<p>*Se ha notificado mielosupresión con desenlace fatal **Las reacciones de tipo anafiláctico pueden ser fatales ***Las convulsiones están asociadas de forma ocasional con las reacciones alérgicas ****Las complicaciones por extravasación notificadas posteriormente a la comercialización incluyen toxicidad local del tejido blando, hinchazón, dolor, celulitis y necrosis incluyendo necrosis tisular</p>		

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

9797


Kemex
laboratorio

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Leucemia aguda*
	Frecuencia no conocida	Leucemia promielocítica aguda**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuentes	Mielosupresión***, leucopenia trombocitopenia, neutropenia, anemia
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Infarto de miocardio, arritmia
	Poco frecuentes	Cianosis
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de tipo anafiláctico****
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	neurotoxicidad (por ejemplo., somnolencia, fatiga)
	Frecuentes	Mareos
	Poco frecuentes	Neuropatía periférica
	Raras	Convulsiones*****, neuritis óptica, ceguera cortical transitoria
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragia, hipotensión sistólica transitoria tras la administración intravenosa rápida, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos	Poco frecuentes	Broncoespasmo, tos, laringoespasmo
	Raras	Fibrosis pulmonar, Neumonía intersticial, apnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos, anorexia
	Frecuentes	Mucositis (incluyendo estomatitis y esofagitis), diarrea
	Raras	Disfagia, disgeusia
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Alopecia, pigmentación
	Frecuentes	Erupción, urticaria, prurito
	Raras	Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis de recuerdo a radiación, síndrome de manos y pies
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, malestar
	Frecuentes	Extravasación*****, flebitis, fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Aumento de la bilirrubina, SGOT y fosfatasa alcalina (dosis elevadas)

 LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.A. 1071
 DIRECTORA TÉCNICA

* Esta leucemia se caracteriza por un periodo de latencia relativamente corto, ser monocitica o mielomonocitica del subtipo FAB, presentar alteraciones cromosomicas en 11q23 en aproximadamente el 50% y por una buena respuesta a la quimioterapia. Una dosis acumulativa total (etoposido > 2 g/m2) se asocia a un riesgo mayor (ver seccion "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

** El etoposido tambien se asocia al desarrollo de leucemia promielocitica aguda (LPA). Parece que las dosis altas de etoposido (>4.000 mg/m2) incrementan el riesgo de LPA. ***Se ha notificado mielosupresion con desenlace fatal ****Las reacciones de tipo anafilactico pueden ser fatales

*****Las convulsiones estan asociadas de forma ocasional con las reacciones alergicas

*****Las complicaciones por extravasacion notificadas posteriormente a la comercializacion incluyen toxicidad local del tejido blando, hinchazon, dolor, celulitis y necrosis incluyendo necrosis tisular

Descripcion de reacciones adversas seleccionadas

En los parrafos a continuacion, la incidencia de efectos adversos, expresados como porcentaje medio, se derivan de estudios que utilizaron etoposido como agente unico

Toxicidad hematologica:

Se ha notificado mielosupresion con desenlace fatal tras la administracion de etoposido. La mielosupresion es limitante de dosis con mucha frecuencia. La recuperacion de la medula osea es normalmente completa el dia 20 y no se ha notificado toxicidad acumulativa.

El nadir de granulocitos y plaquetas tiende a aparecer a aproximadamente 10-14 dias despues de la administracion de etoposido dependiendo de la forma de administracion y el esquema de tratamiento. Los nadires tienden a aparecer antes con la administracion intravenosa comparado con la administracion oral.

Se observo leucopenia y leucopenia grave (menos de 1.000 celulas/mm³) en 60-91% y 7-17% respectivamente para etoposido/etoposido fosfato. Se observo trombocitopenia y trombocitopenia grave (menos de 50.000 plaquetas/mm³) en 28-41% y 4-20% respectivamente para etoposido/etoposido fosfato. En pacientes con neutropenia tratados con etoposido fueron muy frecuentes notificaciones de fiebre e infeccion.

Toxicidad gastrointestinal:

Las nauseas y vomitos son las principales reacciones de toxicidad gastrointestinal de etoposido. Las nauseas y vomitos normalmente pueden controlarse con antiemeticos. Se presentan en el 31-43% de los pacientes tratados con etoposido intravenoso. Se ha detectado anorexia en el 10-13% de los pacientes y estomatitis en 1 - 6 % de los pacientes tratados con etoposido intravenoso. Se ha detectado diarrea en el 1-13% de estos pacientes.

Alopecia:

Se ha presentado alopecia reversible, a veces progresando hasta calvicie total hasta en el 66% de los pacientes tratados con etoposido y en el 44% de los pacientes tratados con etoposido fosfato.

Cambios en la presion sanguinea

Hipotension:

Se ha notificado hipotension transitoria tras la administracion rapida intravenosa en pacientes tratados con etoposido que no se ha asociado con toxicidad cardiaca o cambios electrocardiograficos. La hipotension normalmente responde al interrumpirse la perfusion de etoposido y/o otras medidas de soporte segun sea necesario. Cuando se reinicia la perfusion, debera realizarse una administracion mas lenta.

No se ha detectado hipotension retardada.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

Hipertensión:

En estudios clínicos que incluyen etopósido, se han notificado episodios de hipertensión. Si la hipertensión es clínicamente significativa en pacientes con etopósido, deberá iniciarse un tratamiento de soporte adecuado.

Reacciones alérgicas:

Además se han descrito reacciones de tipo anafiláctico durante o inmediatamente después de la administración intravenosa de etopósido. No está claro el papel de la concentración o velocidad de perfusión en el desarrollo de reacciones de tipo anafiláctico. La presión sanguínea habitualmente se normaliza a las pocas horas de la interrupción de la perfusión. Se pueden producir reacciones de tipo anafiláctico con la dosis inicial de etopósido.

Se han notificado reacciones agudas fatales que incluyen broncoespasmo con etopósido. Se ha notificado rubor facial en un 2% de los pacientes y erupción cutánea en un 3% de los pacientes tratados con etopósido fosfato.

Complicaciones metabólicas:

Se ha descrito síndrome de lisis tumoral (en algunos casos fatal) tras la administración de etopósido en combinación con otros fármacos quimioterápicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación aguda genera formas graves de las reacciones adversas que se producen normalmente, en particular leucopenia y trombocitopenia.

Se ha comunicado mucositis grave y valores elevados de bilirrubina sérica, SGOT y fosfatasa alcalina después de la administración de dosis elevadas de etopósido (dosis totales de 2,4 g/m² a 3,5 g/m² administrado por vía intravenosa durante 3 días). Se ha notificado acidosis metabólica y hepatotoxicidad grave después de la administración de dosis superiores a las recomendadas. El tratamiento de la depresión de la médula ósea es sintomático, e incluye antibióticos y transfusiones.

Si se produce hipersensibilidad al etopósido, son apropiados los antihistamínicos y los corticosteroides administrados por vía intravenosa.

No hay disponible un antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

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 Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777 / 0800-3330160

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

7191

Kemex
laboratorio



Datos pre clínicos sobre seguridad

Se ha demostrado que el etopósido es embriotóxico y teratígeno en experimentos animales con ratas y ratones.

Existen resultados positivos de las pruebas in vitro e in vivo con respecto a las mutaciones genéticas y cromosómicas inducidas por el etopósido. Los resultados confirman la sospecha de un efecto mutágeno en humanos.

No se han realizado pruebas con animales con respecto a la carcinogenicidad. Sobre la base del efecto perjudicial sobre el ADN y las propiedades mutágenas, el etopósido es potencialmente cancerígeno.

PRESENTACIONES

Etopósido Kemex 100 mg/ 5 mL – Solución inyectable

Envase conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100 y 500 unidades, siendo las tres últimas para Uso exclusivo de Hospitales

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente <30°C. Protegido de la luz en su envase original.

Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución diluida hasta una concentración de 0,2 mg/ml o 0,4 mg/ml durante 48 horas a Temperatura ambiente (<30°C).

No almacene el producto diluido en heladera (2-8°C) ya que podría producirse su precipitación.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (<30°C)
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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° 51.449

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

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

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com

Fecha última Revisión: 10/2014

- Disposición autorizante:

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

PROYECTO DE ROTULO

**ETOPÓSIDO KEMEX
ETOPÓSIDO
Solución Inyectable 100 mg/ 5 mL**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

ETOPÓSIDO KEMEX 100 mg–Solución Inyectable

Cada frasco ampolla contiene:

Etopósido	100,0 mg
Acido Cítrico	10,0 mg
Alcohol bencílico	150,0 mg
Polisorbato 80	400,0 mg
Polietilenglicol 300	3250,0 mg
Alcohol absoluto c.s.p	5,0 mL

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE <30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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° 51.449

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

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

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com

Fecha última Revisión: 10/2014

Disposición autorizante:

Nota: Este rotulo aplica también para las presentaciones de 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100 y 500 unidades, siendo las tres últimas para Uso exclusivo de Hospitales.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Etopósido Kemex
Etoposido
Solución Inyectable 100 mg / 5 mL**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Etopósido Kemex y para qué se utiliza
2. Antes de que le administren Etopósido Kemex
3. Cómo usar Etopósido Kemex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Etopósido Kemex

1. QUÉ ES ETOPÓSIDO KEMEX Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Etopósido está indicado para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer del sistema respiratorio (carcinoma bronquial anaplásico de células pequeñas), ciertos tipos de leucemia (leucemia monoblástica aguda y leucemia mielomonoblástica aguda) y tumores de los testículos. Linfomas y Enfermedad de Hodgkin.

2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN ETOPÓSIDO KEMEX

No use etopósido

Etopósido Kemex no puede utilizarse en el caso que su médula ósea no funcione adecuadamente, si el funcionamiento de su hígado está reducido gravemente o si es alérgico (hipersensible) a etopósido o a cualquiera de los componentes de la solución para perfusión.

Tenga especial cuidado con Etopósido

Embarazo

No hay datos suficientes para valorar el efecto perjudicial de Etopósido Kemex durante el embarazo en humanos. En base a la función farmacológica es posible que se produzca efecto perjudicial durante el embarazo. En estudios animales se ha demostrado el efecto perjudicial.

Lactancia

Se desconoce si etopósido se excreta por la leche materna. Durante el tratamiento no deberá dar de mamar al lactante, para evitar daños en el niño.

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

Conducción y uso de máquinas

No se han evaluado los efectos de un tratamiento con este medicamento sobre la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria. No se recomienda conducir o manejar maquinaria si aparecen efectos adversos raros como somnolencia, fatiga o ceguera temporal.

Información importante sobre alguno de los componentes de Etopósido Kemex

Este medicamento contiene 30% de etanol en volumen (alcohol); esto es, hasta 2,632 g de alcohol por dosis, equivalente a 66 ml de cerveza y 27 ml de vino por dosis.

Perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

Debe ser tenido en cuenta en mujeres embarazadas o lactantes, niños, y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

Etopósido Kemex contiene polisorbato 80. Se ha notificado una situación con peligro de vida en recién nacidos (malfunción grave de hígado y riñones, reducción de la función de los pulmones, reducción de glóbulos rojos y ascitis) tras la administración de otro producto que contenía polisorbato 80.

Uso con otros medicamentos

Puede aumentar el efecto de los medicamentos que diluyen la sangre. Es probable que la fenilbutazona, salicilato sódico y ácido acetil salicílico aumente la cantidad de etopósido libre en sangre.

Advertencias especiales

Los hombres y mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos 3-6 meses después de la interrupción del mismo. Antes de cada tratamiento o administración se realizará un análisis de sangre. Pueden producirse reacciones anafilácticas (reacciones adversas graves) durante la repetición del tratamiento.

Las infecciones bacterianas deben estar controladas antes de cada tratamiento.

3. COMO USAR ETOPÓSIDO KEMEX

Posología

La cantidad administrada por perfusión al día se calcula según el área de superficie corporal y es de 100-120 mg por m² que se repetirá durante 5 días consecutivos. Este esquema se repite de 3 a 4 veces con un periodo de descanso de 10-20 días entre ellos.

Si estima que la acción de etopósido es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico farmacéutico.

Síntomas en caso de sobredosis y acciones a seguir

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte a su médico lo antes posible o al Servicio de Urgencias del Hospital más cercano.

El tratamiento en estos casos, debido a que no existe antídoto conocido para etopósido, se reduce al tratamiento sintomático e interrupción del tratamiento. Deben tomarse todas las medidas posibles para evitar una sobredosis.

Se han descrito acidosis metabólica y toxicidad hepática severa después de la administración de dosis superiores a las recomendadas.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
N.N. 11071
DIRECTORA TÉCNICA

191



Kemex
Laboratorio

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Etoposido puede tener efectos adversos. Cambios en el recuento sanguíneo, náuseas y vómitos, pérdida de cabello, presión arterial baja, reacciones alérgicas (escalofríos, fiebre, ritmo cardiaco acelerado, falta de respiración, dificultad en la respiración y presión arterial baja; a veces presión arterial alta y erupciones cutáneas), trastorno nervioso. Los siguientes efectos adversos ocurren raramente: somnolencia y fatiga, fiebre, erupción cutánea, pigmentación, picor, dolor de estómago, estreñimiento, trastornos de la deglución, ceguera temporal, infección de la piel, alteración del gusto y efectos perjudiciales para el corazón.

Si se observa cualquier reacción adversa no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ETOPÓSIDO KEMEX

Conservar a Temperatura ambiente < 30°C. Proteger de la luz en su envase original

Mantenga fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar Etoposido Kemex después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"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"

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

PRESENTACIONES

Etoposido Kemex 100 mg/ 5 mL – Solución inyectable
Envase conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100 y 500 unidades, siendo las tres últimas para Uso exclusivo de Hospitales

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE < 30°C
PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"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° 51.449 - Disposición autorizante N° 2612
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel: 011-4138-1000
www.kemexlab.com

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1497
DIRECTORA TÉCNICA