



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

DISPOSICIÓN N° 4515

BUENOS AIRES, 16 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007216-06-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO KEMEX 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 N° 4515

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 el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



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

DISPOSICIÓN N.º 4515

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 TOPOTECAN KEMEX y nombre/s genérico/s TOPOTECAN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO KEMEX 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.- Autorízase 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° 4515

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°:1-0047-0000-007216-06-2

DISPOSICIÓN N°: 4515

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 INSCRIPTA EN EL REM

MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **4515**

Nombre comercial: TOPOTECAN KEMEX.

Nombre/s genérico/s: TOPOTECAN.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CAPITAL FEDERAL (LABORATORIO KEMEX S.A.).

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

5.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Nombre Comercial: TOPOTECAN KEMEX.

Clasificación ATC: L01XX17.

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA METASTASICO DE OVARIO: TOPOTECAN  
ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA METASTASICO DE  
OVARIO ANTE EL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA INICIAL O SUBSIGUIENTE.  
CANCER DE PULMON MICROCITICO: TOPOTECAN ESTA INDICADO EN EL  
TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS QUE HAYA



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

VUELTO A APARECER DESPUÉS DE RECIBIR QUIMIOTERAPIA.

Concentración/es: 4.00 mg DE TOPOTECAN (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPOTECAN (COMO CLORHIDRATO) 4.00 mg.

Excipientes: ACIDO TARTARICO 20.0 mg, MANITOL 48.0 mg ACIDO CLORHIDRICO O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P.AJUSTAR pH = 3

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 5, 10 FRASCOS AMPOLLA PARA LA VENTA AL PÚBLICO Y 25, 50, 100 FRASCOS AMPOLLA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1, 5, 10 FRASCOS AMPOLLA PARA LA VENTA AL PÚBLICO Y 25, 50, 100 FRASCOS AMPOLLA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: 4515

  
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

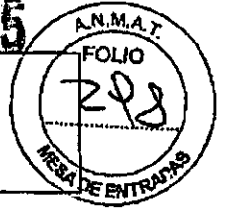
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° 4515

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

4515

**kemex**  
TECNOLOGIA



**PROYECTO DE ROTULO**

**TOPOTECAN KEMEX**

**TOPOTECAN 4 mg**

Polvo Liofilizado para inyectable

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**Contenido:** Envase conteniendo un frasco ampolla con 4 mg de Topotecan

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**TOPOTECAN KEMEX 4 mg- Polvo Liofilizado para inyectable**  
**Cada Frasco ampolla contiene:**

Topotecan (como clorhidrato)	4.0 mg
Manitol	48.0 mg
Acido Tartárico	20.0 mg
Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p	pH 3.0

**Posología:** ver prospecto adjunto.

**Lote:**

**Fecha de vencimiento:**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 25 ° C) O EN  
HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C  
PROTEGIDO DE LA LUZ**

**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° XX.XXX  
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](http://www.kemexlab.com)

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
M.N. 14077  
DIRECTORA TÉCNICA  
Página 12 de 13



4515

**kemex**  
LABORATORIO



**PROYECTO DE ETIQUETA**

**TOPOTECAN KEMEX**

**TOPOTECAN 4 mg**

Polvo Liofilizado para inyectable

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**TOPOTECAN KEMEX 4 mg- Polvo Liofilizado para inyectable**  
**Cada Frasco ampolla contiene:**

Topotecan (como clorhidrato)	4.0 mg
Manitol	48.0 mg
Acido Tartárico	20.0 mg
Acido clorhídrico o Hidróxido de sodio c.s.p	pH 3.0

**Lote:**

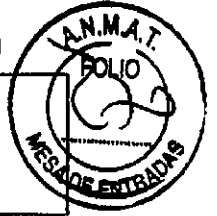
**Fecha de vencimiento:**

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE (< 25 °C) O EN  
HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C  
PROTEGIDO DE LA LUZ  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).  
Certificado N° XX.XXX  
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](http://www.kemexlab.com)

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

4515



**kemex**  
Laboratorio

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TOPOTECAN KEMEX**

**TOPOTECAN 4 mg**

Polvo Liofilizado para inyectable

**Venta bajo receta archivada**

**Industria Argentina**

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

**Cada frasco ampolla de Topotecan Kemex (Topotecan 4 mg) Polvo Liofilizado para inyectables contiene:**

Topotecan (como clorhidrato)	4.0 mg
Manitol	48.0 mg
Acido Tartárico	20.0 mg
Acido clorhídrico o Hidroxido de sodio	c.s.p pH 3.0

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico

**Clasificación ATC: L01XX17**

**INDICACIONES**

Carcinoma metastásico de ovario: Topotecan está indicado en el tratamiento de carcinoma metastásico de ovario ante el fracaso de la quimioterapia inicial o subsiguiente.

Cáncer de pulmón microcítico: Topotecán está indicado en el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas que haya vuelto a aparecer después de recibir quimioterapia

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES**

**Acción farmacológica**

La actividad antitumoral de topotecán se basa en la inhibición de la topoisomerasa I, una enzima íntimamente implicada en la replicación del

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

LABORATORIO KEMEX S.A.

HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

4515



**kemex**  
laboratorio

ADN, que libera las cadenas de la tensión torsional generada por el avance de la horquilla de replicación. Topotecan inhibe la actividad de la topoisomerasa I al estabilizar el complejo covalente entre la enzima y la hebra mellada de ADN, que es un producto intermedio del proceso catalítico. La consecuencia a nivel celular de la inhibición de la topoisomerasa I por Topotecán es la inducción de fragmentos de hebras simples de ADN asociados a proteínas.

**Farmacocinética**

Tras la administración intravenosa de Topotecán a dosis de 0.5 a 1.5 mg/m<sup>2</sup> como perfusión diaria de 30 minutos durante 5 días, Topotecán demostró un aclaramiento plasmático elevado de 62 l/h, que corresponde aproximadamente a 2/3 del flujo sanguíneo hepático. Topotecán alcanzó también un volumen de distribución elevado, y una semivida relativamente corta de 2-3 horas. La comparación de los parámetros farmacocinéticos no sugirió ningún cambio en la farmacocinética durante los 5 días de tratamiento. El área bajo la curva aumentó aproximadamente en proporción al incremento de la dosis. Tras la administración de dosis diarias repetidas, no se produce acumulación de topotecan o es muy baja, y no hay evidencia de que se reduzca un cambio en las propiedades farmacocinéticas tras la administración de dosis múltiples. Los estudios preclínicos indican que la unión de topotecán a las proteínas plasmáticas es baja (35 %) y la distribución entre las células sanguíneas y el plasma fue bastante homogéneo.

**Eliminación:** La hidrólisis del anillo de lactona para formar el anillo abierto de carboxilato constituye una vía principal de aclaramiento de topotecán.

**Metabolismo:** Representa < 10 % en la eliminación de topotecán. En orina, plasma y heces se encontró un N-desmetil metabolito, que en un ensayo de cultivo celular demostró tener una actividad similar o inferior a la del compuesto original. La media de la relación de las AUC metabolito: compuesto original fue inferior al 10 %, tanto para Topotecan total como para topotecán lactona. En orina se han identificado un metabolito de la O-glucuronidación de topotecan y N-desmetil topotecán.

La recuperación total de sustancias relacionadas con el medicamento tras 5 dosis diarias de topotecán fue del 71 % al 76 % de la dosis IV administrada.

Aproximadamente, el 51 % se excretó como topotecan total y el 3 % se excretó en orina como N-desmetil topotecán. La eliminación en heces de topotecán total representó el 18 %, mientras que la eliminación por las heces de N-desmetil topotecán fue del 1.7 %. En conjunto, el N-desmetil metabolito representó menos del 7 % de media del total de las sustancias relacionadas con el medicamento medido en orina y en heces. El topotecán-O-glucurónico y el N-desmetiltopotecán-O-glucurónico en orina representaron menos del 2.0 %

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

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA APODERADO  
Página 2 de 13

Carcinoma de cérvix:  
Dosis inicial:

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA APODERADO

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

Página 3 de 13

In Vitro, Topotecan no inhibió las enzimas P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A4, tampoco inhibió las enzimas citosólicas humanas, dihidropirimidina o xantina oxidasa.

Cuando se administró en combinación con cisplatino (cisplatino día 1, topotecan días 1 a 5), el aclaramiento de topotecan se redujo en el día 5 en comparación con el día 1

El aclaramiento plasmático en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1.5 y 10 mg/dl) disminuyó al 67 % aproximadamente, en comparación con un grupo de pacientes control. La semivida de topotecán se incrementó en un 30 % aproximadamente, pero no se observó un cambio evidente en el volumen de distribución. El aclaramiento plasmático de topotecán se redujo al 34 % del valor registrado en los pacientes control. El promedio de la semivida aumento de 1.9 a 4.9 horas

## POSOLOGÍA / DOSIFICACION

### Carcinoma de pulmón microcítico:

#### *Dosis inicial:*

La dosis recomendada de topotecán es de 1.5 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día administrados mediante perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, durante 5 días consecutivos, con un intervalo de 3 semanas entre el comienzo de cada ciclo. Si se tolera bien, el tratamiento puede continuar hasta la progresión de la enfermedad.

#### *Dosis posteriores*

Topotecán no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1 \times 10^9/l$ , el recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , y el nivel de hemoglobina  $\geq 9$  g/dl

La práctica estándar en oncología para el manejo de neutopenia consiste bien en administrar topotecán junto con otros medicamentos, o bien en reducir la dosis para mantener los recuentos de neutrófilos.

Si se elige la reducción de dosis para los pacientes que experimenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/l$ ) durante 7 días o más, o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o aquellos que han sufrido un aplazamiento del tratamiento como consecuencia de la neutropenia, la dosis debe ser reducida en 0.25 mg/m<sup>2</sup>/día hasta 1.25 mg/m<sup>2</sup>/día (que podría reducirse posteriormente hasta 1.0 mg/m<sup>2</sup>/día). De manera similar, las dosis deben reducirse si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de  $25 \times 10^9/l$ .

### Carcinoma de cérvix:

#### *Dosis inicial:*

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

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

La dosis recomendada de topotecán es de 0.75 mg/m<sup>2</sup>/día administrado como perfusión intravenosa diaria de 30 minutos, en los días 1,2 y 3. Cisplatino se administra como perfusión intravenosa en el día 1 a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>/día, y tras la dosis de topotecán. Este esquema de tratamiento se repite cada 21 días, durante 6 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad.

*Dosis posteriores:*

Topotecán no debe administrarse de nuevo a menos que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ , el recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , y el nivel de hemoglobina  $\geq 9$  g/dl

La práctica estándar en oncología para el manejo de neutropenia consiste bien en administrar topotecán junto con otros medicamentos, o bien en reducir la dosis para mantener los recuentos de neutrófilos.

Si se elige la reducción de dosis para los pacientes que experimenten neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/l$ ) durante 7 días o más, o neutropenia grave asociada a fiebre o infección, o aquellos que han sufrido un aplazamiento del tratamiento como consecuencia de la neutropenia, la dosis debe reducirse en un 20 % hasta 0.60 mg/m<sup>2</sup>/día en los siguientes ciclos (o posteriormente, hasta 0.45 mg/m<sup>2</sup>/día)

De manera similar, las dosis deben reducirse si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de  $25 \times 10^9/l$ .

*Posología en pacientes con insuficiencia renal  
Monoterapia (carcinoma de pulmón microcítico)*

No se dispone de datos suficientes para establecer una recomendación en el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 20$  ml/min. Los escasos datos indican que debe reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada. La dosis recomendada de topotecán en monoterapia en pacientes con carcinoma de pulmón y un aclaramiento de creatinina comprendido entre 20 y 39 ml/min, es de 0.75 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días consecutivos

*Tratamiento en combinación (carcinoma de cervix)*

Si durante el tratamiento en pacientes con creatinina sérica menor o igual a 132  $\mu\text{mol/l}$ , se recomienda consultar el apartado sobre reducción de dosis/continuación.

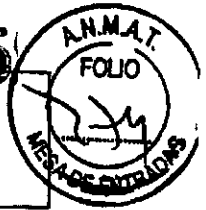
**MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Cada frasco ampolla de Topotecán de 4 mg es reconstituido con 4 ml de agua estéril para inyección. Después, debe ser diluido hasta una concentración final de entre 25 y 50 microgramos/ml con solución de cloruro de sodio al 0.9 % para inyección o una solución de glucosa 5 %

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

Página 4 de 13

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
C.P. 14071  
DIRECTORA TÉCNICA



para perfusión. Emplear una técnica aséptica durante cualquier nueva dilución de la solución para perfusión. El producto reconstituido debe ser utilizado inmediatamente.

**CONTRAINDICACIONES**

- Topotecan está contraindicado en pacientes con:
- antecedentes de hipersensibilidad grave al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
  - Pacientes que se encuentren en periodo de lactancia
  - Presentan mielosupresión grave antes del comienzo del primer ciclo, reflejada por un recuento basal de neutrófilos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l y/o recuento de plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis y, por tanto, debe controlarse regularmente el recuento sanguíneo global, incluyendo plaquetas

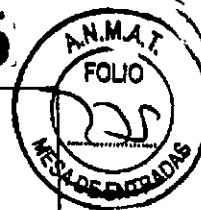
Al igual que ocurre con otros medicamentos citotóxicos, topotecan puede producir mielosupresión grave. Se han notificado mielosupresión que condujo a la aparición de sepsis y fallecimientos debidos a la sepsis en pacientes tratados con topotecan.

La neutropenia inducida por topotecan puede ocasionar colitis neutropénica. En los ensayos clínicos con topotecan se han notificado casos de muerte debidos a colitis neutropénica. En pacientes que presentan fiebre, neutropenia y un patrón compatible de dolor abdominal, debe considerarse la posibilidad de colitis neutropénica.

Topotecan se ha asociado con notificaciones de casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos de ellos mortales. Los factores de riesgo subyacentes incluyen antecedentes de EPI, fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón, exposición torácica a la radiación y uso de medicamentos pneumotóxicos y/o factores estimulantes de colonias. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para controlar los síntomas pulmonares indicativos de enfermedad intersticial (por ej. tos, fiebre, disnea y/o hipoxia), y debe interrumpirse el tratamiento con topotecan si se confirma un nuevo diagnostico de EPI.

Topotecan y Topotecan en combinación con cisplatino se asocian frecuentemente con trombocitopenia clínicamente relevante. Debe tenerse en cuenta, en el caso de que pacientes con riesgo aumentado de sangrado de tumores, sean considerados candidatos para el tratamiento.

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



**kemex**  
Laboratorio

Como cabe esperar, los pacientes con un estado de actividad disminuido presentan una menor tasa de respuesta y una mayor incidencia de complicaciones, como fiebre, infección y sepsis. Es importante evaluar de forma precisa el estado de actividad del paciente en el momento de administrar el tratamiento, de modo que se asegure que los pacientes no se hayan deteriorado a un estado de actividad 3.

La experiencia sobre el uso de topotecan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 20$  ml/min) con insuficiencia hepática grave (bilirrubina sérica  $\geq 10$  mg/dl) debida a cirrosis, es insuficiente. No se recomienda el uso de topotecan en estos grupos de pacientes.

A un reducido número de pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica entre 1.5 y 10 mg/dl) se les administró 1.5 mg/m<sup>2</sup> durante 5 días, cada tres semanas. Se observó una reducción en el aclaramiento de topotecan.

#### Pruebas de laboratorio

Antes de la administración del primer ciclo de topotecan, los pacientes deberían tener un recuento basal de neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ , un recuento de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ , y un nivel de hemoglobina  $\geq 9$  g/dl (tras la transfusión, si fuera necesaria). La neutropenia y la trombocitopenia debe ser controlada.

#### Interacciones debidas al empleo de otras sustancias / medicamentos

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética in vivo en seres humanos.

Topotecan no inhibe las enzimas P450 humanas. En un estudio poblacional, la administración simultánea de granisetron, ondansetron, morfina o corticosteroides no pareció tener un efecto significativo en la farmacocinética total de topotecan

Cuando se administra topotecan en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, es necesario realizar una reducción de las dosis de cada medicamento para mejorar la tolerancia. No obstante, en combinación con compuestos de platino, existe una distinta interacción en función de la secuencia en la que se administre el compuesto de platino, dependiendo de si se administra el día 1 o el día 5 del esquema de dosificación de topotecan. Si se administra cisplatino o carboplatino el día 1 del esquema de dosificación de topotecan, para mejorar la tolerancia debe administrarse una dosis más baja de cada medicamento, en comparación con la dosis que puede administrarse de cada medicamento si el compuesto de platino se administra el día 5 del esquema de dosificación de topotecan. Si se administra cisplatino o carboplatino el día 1 del esquema de dosificación de topotecan, para mejorar la tolerancia debe

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTA  
APODERADO

Página 6 de 13

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

administrarse una dosis mas baja de cada medicamento, en comparación con la dosis que puede administrarse de cada medicamento si el compuesto de platino se administra el día 5 del esquema de dosificación de topotecan.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

Como resultado de su mecanismo de acción, topotecan resulta genotóxico para las células de mamíferos (células de linfoma murino y linfomas humanos) in Vitro y para células de la médula ósea de ratón in vivo. Topotecan presentó también mortalidad embriofetal cuando se administró a ratas y a conejos.

En estudios de toxicidad reproductiva realizados con topotecan en ratas no se observó ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras. No obstante, en hembras se observó superovulación y un ligero aumento de pérdidas preimplantatorias

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de topotecan.

#### **Embarazo**

Al igual que con todos los tratamientos de quimioterapia citotóxica, se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos efectivos cuando alguno de los miembros de la pareja está siendo tratado con topotecan. En estudios preclínicos se ha observado que topotecan causa malformaciones y mortalidad embriofetal.

Topotecan puede causar daño fetal al igual que otros medicamentos citotóxicos, por lo que se debe advertir a las mujeres en edad fértil que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con topotecan. Si se utiliza topotecan durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con topotecan, debe advertirse a la paciente del riesgo potencial para el feto.

#### **Excreción de los principios activos y/ o sus metabolitos en la leche materna**

Topotecan está contraindicado durante la lactancia. Aunque no se sabe si topotecan se excreta por leche materna, la lactancia debe interrumpirse al comienzo de la terapia

#### **Empleo en pediatría**

La seguridad y efectividad en niños no han sido establecidas

#### **Empleo en geriatría**

La seguridad y efectividad en niños no han sido establecidas

#### **Empleo en insuficiencia hepática y renal**

Deberá reducirse la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.





**kemex**  
LABORATORIO

## REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

La toxicidad limitante de dosis de Topotecan en monoterapia fue hematológica. La toxicidad es predecible y reversible. No se registraron signos de toxicidad hematológica o no hematológica acumulativa.

La toxicidad hematológica global en pacientes tratados con topotecán en combinación con cisplatino es menor que la de topotecan en monoterapia, pero mayor que la de cisplatino solo.

Cuando se administró topotecán en combinación con cisplatino se observaron acontecimientos adversos adicionales, no obstante, estos acontecimientos se observaron con cisplatino en monoterapia y no se atribuyen a topotecan.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), incluyendo informes aislados y frecuencia no conocida.

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy frecuentes Frecuentes	Infecciones Sepsis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia (ver trastornos gastrointestinales), trombocitopenia, anemia, leucopenia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Frecuentes Raros	Reacción de hipersensibilidad incluyendo rash. Reacción anafiláctica, angioedema, urticaria.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes	Anorexia (que puede ser grave).
<b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b>	Raros	Enfermedad pulmonar intersticial

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

Página 8 de 13

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
R.F. 14071  
DIRECTORA TÉCNICA



<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea (las cuales fueron graves), estreñimiento, dolor abdominal* y mucositis. <b>*Se han notificado casos de colitis neutropénica, incluyendo colitis neutropénica mortal, como complicación de la neutropenia inducida por topotecán.</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuentes	Alopecia
	Frecuentes	Prurito
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Muy frecuentes	Pirexia, astenia, fatiga.
	Frecuentes	Malestar
	Muy raros	Extravasación*  <b>*Se han notificado muy raramente extravasación. Las reacciones fueron leves y en general no requirieron tratamiento específico.</b>

**Hematológicos:**

**Neutropenia:** Se observo neutropenia grave . Aparición de fiebre o infección asociada a la neutropenia grave, en el 16% de los pacientes durante el primer ciclo, y en conjunto, en el 23% de los pacientes (6% de los ciclos).

**Trombocitopenia:** Grave (recuento de plaquetas inferior a 25 x 10<sup>9</sup>/l) en el 25% de los pacientes (8% de los ciclos); moderada (plaquetas entre 25.0 y 50.0 x 10<sup>9</sup>/l) en el 25% de los pacientes (15% de los ciclos). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombocitopenia grave fue de 15 días, y la mediana de su duración, 5 días.

**Anemia:** Moderada a grave (Hb ≤8.0 g/dl) en el 37% de los pacientes (14% de los ciclos). Se administraron transfusiones de hemáties en 52% de los pacientes (21% de los ciclos).

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
M.N. 14671  
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

Página 9 de 13

**No Hematológicos:**

Las reacciones hematológicas notificadas más frecuentes fueron gastrointestinales, como náuseas (52%), vómitos (32%), y diarrea (18%), estreñimiento (9%) y mucositis (15%). La incidencia grave (grados 3 ó 4) de náuseas, vómitos, diarrea y mucositis fue del 4%, 3%, 2% y 1%, respectivamente.

También se notificó dolor abdominal leve en el 4% de los pacientes.

Se observó pacientes con fatiga en un 25% de los pacientes y astenia en el 16% de los pacientes mientras estaban recibiendo topotecán. La incidencia de fatiga y astenia graves (grados 3 ó 4) fue el 3%, respectivamente.

Se observó alopecia total o pronunciada en el 30% de los pacientes y alopecia parcial en el 15% de los pacientes. Otros acontecimientos graves relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento con topotecán fueron la anorexia (12%), malestar (3%) e hiperbilirrubinemia (1%).

Raramente se han notificado reacciones de hipersensibilidad como erupción, urticaria, angiodema y reacciones anafilácticas.

**SOBREDOSIFICACIÓN**


No hay antídoto conocido para la sobredosis por topotecán. Se espera que las complicaciones principales de las sobredosis sean mielosupresión y la mucositis.

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Este medicamento es solo para su uso. Tras la apertura del vial, el producto debe emplearse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, Topotecán Kemex puede ser usado hasta 24 horas cuando se conserva temperatura ambiente controlada y protegido de la luz.

Cualquier duda **CONSULTE A SU MEDICO**

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



LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
M. 19671  
DIRECCIÓN TÉCNICA



**kemex**  
LABORATORIO S.A.

**CONSERVACION:**

Conservar a temperatura ambiente ( $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) Protegido de la luz en su envase original.

O Conservar en heladera (entre  $2^{\circ}$  y  $8^{\circ}\text{C}$ ). No congelar. Protegido de la luz en su envase original.

*Solución reconstituida para infusión:* Conservar a temperatura ambiente controlada ( $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), protegido de la luz. Esta solución es estable durante 24 horas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital mas 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

**PRESENTACIONES**

Topotecán Kemex – 4 mg – Polvo liofilizado inyectable.

Envase conteniendo un frasco ampolla con 4 mg de Topotecán

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ( $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) O EN  
HELADERA ENTRE  $2^{\circ}\text{C}$  Y  $8^{\circ}\text{C}$   
PROTEGIDO DE LA LUZ**

**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° XX.XXX

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](http://www.kemexlab.com)

Revisión: 08/2012

LABORATORIO KEMEX S.A.  
HORACIO M. ROTTA  
APODERADO

LABORATORIO KEMEX S.A.  
NATALIA ALONSO  
M.N. 13071  
DIRECTORA TÉCNICA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-007216-06-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4515, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO KEMEX 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: TOPOTECAN KEMEX.

Nombre/s genérico/s: TOPOTECAN.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CAPITAL FEDERAL (LABORATORIO KEMEX S.A.).

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Nombre Comercial: TOPOTECAN KEMEX.

Clasificación ATC: L01XX17.



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

Indicación/es autorizada/s: CARCINOMA METASTASICO DE OVARIO: TOPOTECAN  
ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE CARCINOMA METASTASICO DE  
OVARIO ANTE EL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA INICIAL O SUBSIGUIENTE.  
CANCER DE PULMON MICROCITICO: TOPOTECAN ESTA INDICADO EN EL  
TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS QUE HAYA  
VUELTO A APARECER DESPUÉS DE RECIBIR QUIMIOTERAPIA.

Concentración/es: 4.00 mg DE TOPOTECAN (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TOPOTECAN (COMO CLORHIDRATO) 4.00 mg.

Excipientes: ACIDO TARTARICO 20.0 mg, MANITOL 48.0 mg ACIDO  
CLORHIDRICO O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH = 3

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON  
DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 5, 10 FRASCOS AMPOLLA PARA LA  
VENTA AL PÚBLICO Y 25, 50, 100 FRASCOS AMPOLLA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1, 5, 10 FRASCOS  
AMPOLLA PARA LA VENTA AL PÚBLICO Y 25, 50, 100 FRASCOS AMPOLLA PARA  
USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25° C



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.  
PRESERVAR DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO KEMEX S.A. el Certificado N° **57208**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 16 JUL 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**4515**

*Whig*

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