



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11415

BUENOS AIRES, 17 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000266-14-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ADENAT

DISPOSICIÓN N° 11415

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



DISPOSICIÓN N° 11415

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO KEMEX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA KEMEX y nombre/s genérico/s DOXORUBICINA CLORHIDRATO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2015 10:45:24, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 17/11/2015 10:45:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2015 10:45:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 17/11/2015 10:45:24 .

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11415

elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO KEMEX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 06/09/2016 14:54:37
aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000266-14-5

DISPOSICIÓN N° 11415



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANSAAT



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

Prospecto: información para el paciente

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA KEMEX

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA

Dispersión Liposomal inyectable endovenosa 2 mg/ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex
3. Cómo usar Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex y para qué se utiliza

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex es un agente antitumoral.

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex se utiliza para tratar el cáncer de mama en pacientes con riesgo de problemas cardíacos. Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex también se utiliza para tratar el cáncer de ovario. Se utiliza para matar las células afectadas por el cáncer, disminuir el tamaño del tumor, retrasar el crecimiento del tumor y aumentar su supervivencia.

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex también se utiliza en combinación con otro medicamento, bortezomib, para el tratamiento de mieloma múltiple, un cáncer en la sangre, en pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo.

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex también se utiliza para producir una mejora del sarcoma de Kaposi, incluyendo aplanamiento, adelgazamiento e incluso disminución del cáncer. También pueden mejorar e incluso eliminarse otros síntomas del sarcoma de Kaposi, tales como la tumefacción alrededor del tumor.

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex contiene un medicamento capaz de interactuar con las células, de tal modo que mata selectivamente las afectadas por el cáncer. La doxorubicina clorhidrato en Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex está encerrada en esferas diminutas llamadas liposomas pegilados que facilitan la salida del medicamento desde el flujo sanguíneo hasta el tejido canceroso antes que al tejido normal y sano.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

No use Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

- si es alérgico a la doxorubicina clorhidrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- si está recibiendo algún tratamiento para una enfermedad cardíaca o hepática;
- si es diabético, ya que Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex contiene azúcar y puede ser necesario un ajuste del tratamiento de su diabetes;
- si tiene sarcoma de Kaposi y se le ha quitado el bazo;
- si observa úlceras, decoloración o cualquier molestia en su boca.

Niños y adolescentes

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex no se debe usar en niños y adolescentes, porque se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Uso de Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex con otros medicamentos

Informe a su médico

- si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta;
- acerca de otros tratamientos antitumorales que esté recibiendo o haya recibido, ya que se tiene que tener especial cuidado con los tratamientos que reducen el número de glóbulos blancos, debido a que pueden causar una reducción aún mayor del número de glóbulos blancos. Si no está seguro de los tratamientos que ha recibido o de las enfermedades que ha padecido, coméntelo con su médico.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Dado que el principio activo doxorubicina clorhidrato en Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex puede provocar defectos de nacimiento, es importante que se ponga en contacto con su médico si cree que está embarazada. Debe evitar quedarse embarazada mientras usted o su pareja esté en tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex y durante los seis meses posteriores a interrumpir el tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex.

Dado que la doxorubicina clorhidrato puede ser dañina para los lactantes, las mujeres deben suspender la lactancia natural antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o maneje herramientas o máquinas si se siente cansado o somnoliento como consecuencia del tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex.

3. Cómo usar Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex es una formulación de características particulares. Por ello, no debe intercambiarse con otros medicamentos que también contengan doxorubicina clorhidrato.

Cuánto Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex se administra

Si se le está tratando por cáncer de mama o de ovario, se le administrará Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex a una dosis de 50 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y usted pueda tolerar el tratamiento.

Si está siendo tratado de mieloma múltiple, y ha recibido al menos un tratamiento previo, se le administrará Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex en una dosis de 30 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (medida basada en su altura y su peso) en perfusión intravenosa de 1 hora en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib e inmediatamente después de la perfusión de bortezomib. Se repetirá la dosis siempre que responda satisfactoriamente y tolere el tratamiento.

Si se le está tratando por sarcoma de Kaposi, se le administrará Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex a una dosis de 20 mg por metro cuadrado de su superficie corporal (que se obtiene a partir de su altura y peso). La dosis se repite cada 2 a 3 semanas durante 2 - 3 meses, y luego tan frecuentemente como sea necesario para mantener la mejoría de su proceso.

Cómo se administra Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

Su médico le administrará Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex mediante un goteo (perfusión) en una vena. Dependiendo de la dosis e indicación, esto puede durar desde 30 minutos a más de una hora (esto es, 90 minutos).

Si usa más Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex del que debe

La sobredosificación aguda empeora los efectos adversos como las úlceras en la boca o disminuye el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre. El tratamiento incluirá la administración de antibióticos, transfusiones de plaquetas, uso de factores que estimulan la producción de glóbulos blancos y tratamiento sintomático de úlceras bucales.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico

4. Posibles efectos adversos

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

Durante la perfusión de Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex, pueden aparecer las siguientes reacciones: enrojecimiento de la cara, dificultad para respirar, dolor de cabeza, escalofríos, dolor de espalda, opresión en el pecho y/o garganta, dolor de garganta, disminución o aumento de la tensión arterial, palpitaciones, hinchazón de la cara, fiebre, mareo, náuseas, indigestión, picores, erupción cutánea y sudoración. En casos muy raros, se han dado marcos (convulsiones). También puede darse escozor o hinchazón de la piel en el punto de inyección. En caso de que el goteo le pique o duela cuando esté recibiendo una dosis de Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex dígaselo inmediatamente al médico.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si:

- la piel de sus manos y pies aparece enrojecida y le duele;
- su piel está enrojecida y le duele y/o si aparecen ampollas en alguna zona del cuerpo o en la boca;
- presenta cualquier problema cardíaco;
- presenta úlceras en la boca;
- tiene fiebre o presenta cualquier otro signo de infección;
- presenta una repentina dificultad para respirar o dolor agudo en el pecho que pueden empeorar si respira hondo o tose;
- presenta hinchazón, calor o flacidez en alguna zona de la pierna, a veces con dolor que empeora cuando está de pie o camina.

Otros efectos adversos

En el espacio de tiempo entre perfusiones, puede ocurrir lo siguiente:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- enrojecimiento, inflamación y úlceras en palmas de manos y pies. Estos efectos se han visto frecuentemente, y algunas veces son graves. En casos graves, estos efectos pueden interferir con ciertas actividades diarias, y pueden durar hasta 4 semanas o más antes de solucionarse completamente. El médico puede retrasar el comienzo y/o reducir la dosis del siguiente tratamiento (ver debajo, Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie);
- úlceras o dolor en boca o garganta, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, pérdida de apetito, pérdida de peso;
 - disminución en el número de glóbulos blancos, que puede aumentar las posibilidades de infección. La anemia (disminución de los glóbulos rojos) puede provocar cansancio, y la disminución de plaquetas en sangre puede aumentar el riesgo de hemorragia. En raros casos, la disminución de glóbulos blancos puede llevar a una infección grave. Debido a los cambios potenciales en sus células sanguíneas es por lo que Vd. estará sometido a pruebas sanguíneas regulares. Según un estudio clínico en pacientes con SK-SIDA que compara Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex frente a otro tratamiento (Blcomicina/Vincristina), puede haber una mayor probabilidad de algunas infecciones con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex. Sin embargo, a diferencia de la experiencia con pacientes con SK- SIDA, cuando Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex se compara con un tratamiento convencional para el cáncer de ovario

avanzado (Topotecan), el riesgo de infecciones fue sustancialmente más bajo en los pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex. El riesgo de recuentos sanguíneos bajos e infecciones fue igualmente bajo en estudios de cáncer de mama. Algunos de estos efectos pueden estar relacionados con su enfermedad y no con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex; sensación general de cansancio, debilidad, sensación de hormigueo o dolor de pies y manos;

- caída del cabello.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- dolor de estómago;
- afta oral (infección de hongos en la boca), úlceras en la nariz, sangrado de la nariz, herpes febril e inflamación de la lengua;
- durante el tratamiento con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex los valores de laboratorio relacionados con la función hepática pueden aumentar o disminuir.
- somnolencia, mareo, dolor de huesos, dolor en mamas, dolor muscular, calambres o hinchazón en las piernas, hinchazón general, inflamación de la retina (la capa del ojo que detecta la luz), aumento de la producción de lágrimas, visión borrosa, sensación de hormigueo o dolor en manos y pies;
- inflamación de los folículos pilosos, piel escamosa, inflamación o erupción de la piel, pigmentación anormal de la piel (coloración), y alteraciones en las uñas;
- problemas cardíacos, por ejemplo, latido del corazón irregular, vasos sanguíneos dilatados;
- fiebre, aumento de la temperatura o cualquier otro signo de infección que pueda estar relacionado con su enfermedad;
- problemas respiratorios, esto es, dificultad en la respiración o tos, que pueden estar relacionados con infecciones que haya adquirido como resultado de su enfermedad;
- si ha tenido previamente reacciones en la piel, esto es, dolor, enrojecimiento y sequedad de piel, durante el tratamiento con radioterapia, esto también le puede ocurrir con Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex;
- dolor en las articulaciones, disminución de la sensibilidad o sensibilidad anormal frente a los estímulos, inflamación de la córnea, enrojecimiento de los ojos, enrojecimiento del escroto se pueden producir al administrar Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex y bortezomib en combinación.

Cuando Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex se utiliza como único medicamento, es menos probable que se produzcan algunos de estos efectos adversos, y algunos de ellos no se han producido nunca.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- confusión;
- inflamación de las venas y formación de coágulos de sangre en las venas que pueden llevar al bloqueo del flujo de sangre hacia sus pulmones causando dificultad para respirar, dolor de pecho y palpitaciones.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- reacciones cutáneas graves tales como descamación generalizada de la piel, ampollas así como erosión de la membrana mucosa (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica);
- cuando se toma Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex durante un periodo largo de tiempo (más de un año) puede aparecer cáncer de boca.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Estrategias para prevenir y tratar el síndrome mano-pie

Cada día durante 4-7 días empezando inmediatamente después de que usted haya recibido Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex:

- ponga a remojar las manos y/o pies en recipientes con agua fría cuando sea posible (por ejemplo mientras ve la televisión, lee o escucha la radio);
- mantenga las manos y pies descubiertos (sin guantes, calcetines, etc.);
- permanezca en lugares frescos;
- tome baños de agua fría cuando hace calor;
- evite el ejercicio enérgico que pueda causar trauma a los pies (por ejemplo jogging);
- evite la exposición de la piel al agua muy caliente (por ejemplo jacuzzis, saunas);
- evite calzado que le quede estrecho o zapatos con tacones altos.

Piridoxina (Vitamina B6):

- la vitamina B6 está disponible sin receta;
- tome 50-150 mg al día empezando cuando aparezcan los primeros signos de enrojecimiento u hormigueo.

“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”

5. Conservación de Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

Los frascos ampolla sin abrir deben conservarse a temperaturas entre 2° C y 8° C.

Evitar la congelación. El producto una vez reconstituido y diluido se recomienda utilizarlo inmediatamente. De no ser así, no debe exceder las 24 hs a una temperatura de 2° C y 8° C.

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
PROTEGER 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”

6. Contenido del envase e información adicional

Doxorubicina liposomal pegilada Kemex 2 mg/ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml.

Doxorubicina liposomal pegilada Kemex 2 mg/ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 25 ml.

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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.ar

anmat
POUSA Jorge Ariel
DU 30602195
CO – DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173

anmat
GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA KEMEX

DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA

Dispersión Liposomal inyectable endovenosa 2 mg/ml

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

Cada ml contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	2.00 mg
Fosfoetanolamina (MPEG-D5 PE)	3.19 mg
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	9.58 mg
Colesterol	3.19 mg
Sulfato de Amonio	2.00 mg
Histidina	1.50 mg
Sacarosa	100.00 mg
Hidróxido de sodio para ajuste de pH	
Agua para inyectable c.s.p	1.00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Clasificación ATC: L01DB01

INDICACIONES

- Tratamiento del carcinoma metastático de ovario, en pacientes con enfermedad que es refractaria a regímenes quimioterapéuticos con base de paclitaxel y platino.
- Tratamiento de sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA en pacientes con enfermedad que ha progresado (recuentos bajos de CD4, < 200 linfocitos CD4/mm³ y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral) que hayan recibido quimioterapia combinada previa (que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar u otra antraciclina) o en pacientes que no toleran dicha terapia.
- Tratamiento de pacientes con carcinoma metastático de mama para los cuales una monoterapia de antraciclina esté indicada, e inclusive en aquellos en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Tratamiento del mieloma múltiple asociado a Bortezomib en pacientes que no han recibido previamente Bortezomib y han recibido al menos una terapia previa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / PROPIEDADES

Acción farmacológica

La Doxorubicina es una antraciclina, un antibiótico citostático activo contra una gran variedad de neoplasias que incluyen al Sarcoma de Kaposi, mama, linfomas, gástrico, células transicionales, de vejiga, ovario, etc.

La Doxorubicina liposomal pegilada ha demostrado que puede inhibir el crecimiento de las células del Sarcoma de Kaposi tanto in vitro como in vivo.

El uso de los cultivos de células del Sarcoma de Kaposi es más sensible a

Doxorubicina liposomal pegilada que el de los cultivos de monocitos normales o células endoteliales del músculo liso.

Se cree que el mecanismo de acción de la Doxorubicina está relacionado con su capacidad de ligar el DNA e inhibir la síntesis del ácido nucleico. Los estudios de estructura celular han demostrado su rápida penetración celular y combinación con la cromatina peri nuclear, una rápida inhibición de la actividad mitótica y síntesis del ácido nucleico, y una inducción de la mutagénesis y aberraciones cromosómicas. La Doxorubicina liposomal pegilada está encapsulada en liposomas de larga duración. Los liposomas son vesículas microscópicas compuestas de una doble capa de fosfolípidos capaces de encapsular drogas activas. Estos liposomas contienen un derivado polietilenglicol metilado, que los protege contra la detección del sistema de fagocitosis mono nuclear (SFM) y aumenta su tiempo de circulación en la sangre.

Los liposomas tienen una vida media aproximada de 55 horas en humanos. Son estables en sangre, y la medición directa de Doxorubicina liposomal pegilada evidencia que por lo menos un 90% de la droga continúa encapsulada en liposomas durante la circulación sanguínea.

Es posible que debido a su pequeño tamaño (aprox. 100 nm) y a su persistencia en la circulación, los liposomas de acción prolongada son capaces de penetrar en la circulación alterada y comprometida de los tumores. Esta hipótesis está demostrada por estudios realizados con liposomas que contienen oro coloidal y que pueden ser visualizados al microscopio. La evidencia de penetración de liposomas a partir de vasos sanguíneos y su entrada y acumulación en los tumores ha sido observada en ratones con carcinoma C-26 de colon y en ratones transgénicos con lesiones parecidas al Sarcoma de Kaposi. Una vez que los liposomas se distribuyen en el compartimento tisular, la Doxorubicina encapsulada se hace disponible. El exacto mecanismo de liberación no es del todo conocido.

Propiedades farmacocinéticas

El volumen de distribución es de 2,7 a 2,8 litros por m² de superficie corporal, para dosis de 20 mg y 10 mg/m² de superficie corporal respectivamente.

Durante la circulación el 90% de la Doxorubicina liposomal pegilada permanece encapsulada. Esta circulación está representada por una gran área debajo de la curva (AUC) 277 y 590 mcg por ml por hora para dosis de 10 y 20 mg/m² respectivamente.

La unión a las proteínas plasmáticas de Doxorubicina liposomal pegilada no ha sido determinada; sin embargo el componente activo, la Doxorubicina se liga a los tejidos en un 70%.

El metabolito mayor de la Doxorubicina es el doxorubicinol, después de la administración de 10 a 20 mg/m² de Doxorubicina liposomal pegilada el doxorubicinol fue detectado en plasma a muy bajos niveles (0,8 a 26,2 nanogramos por ml).

Los metabolitos de Doxorubicina incluyendo los derivados sulfato y los conjugados glucurónico de los 7-deoxiaglicones, fueron detectados en pequeñas cantidades en la orina.

La vida media en una primera fase es de 4,7 y 5,2 horas para dosis de 10 y 20 mg/m² respectivamente, en una segunda fase es de 52,3 y 55' hora para dosis de 10 y 20 mg/m² respectivamente.

La concentración pico es de 4,1 y 8,3 mcg/ml para dosis de 10 y 20 mg/m² respectivamente.

La eliminación es renal, el clearance de la Doxorubicina liposomal pegilada es más lento que la eliminación de la Doxorubicina libre con un promedio de 0,041 y 0,056 litros por hora por metro cuadrado de superficie corporal (l x h / m²) para dosis de 20 mg y 10 mg respectivamente.

La eliminación de la Doxorubicina liposomal pegilada es más lenta que la eliminación de la Doxorubicina libre; 5,5% de la dosis inyectada de Doxorubicina liposomal pegilada fue recuperada en la orina después de 72 hs comparada con el 11% de una dosis de Doxorubicina libre inyectada después de 24 hs.

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

Doxorubicina liposomal pegilada sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo especializado en la administración de agentes citotóxicos.

Doxorubicina liposomal pegilada muestra unas propiedades farmacocinéticas que le son exclusivas, por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de Doxorubicina clorhidrato.

Cáncer de ovario:

Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Cáncer de mama metastático:

Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas, mientras la enfermedad no prospere y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple:

Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se administra por vía intravenosa a dosis de 30 mg/m² a pasar en una hora, el día 4, después de Bortezomib que es administrado a dosis de 1,3 mg/m² en bolo en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas.

Para dosis ≤90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en 250 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Para dosis >90 mg: diluir Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en 500 ml de solución de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Para reducir al máximo el riesgo de reacciones a la infusión, la dosis inicial debe ser administrada a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las infusiones posteriores de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

Sarcoma de Kaposi asociado con SIDA:

Doxorubicina liposomal pegilada 2mg/ml se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m² cada dos a tres semanas. Evitar intervalos de tiempo menores a 10 días ya que no se pueden excluir ni la acumulación del medicamento ni el incremento de toxicidad. Con el fin de alcanzar una

respuesta terapéutica se recomienda tratar a los pacientes durante dos a tres meses. Continuar el tratamiento según sea necesario para mantener la respuesta terapéutica.

La dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se diluye en 250 ml de solución glucosada al 5% (50 mg/ml) y se administra mediante infusión intravenosa en 30 minutos.

Para todos los pacientes

Ante la aparición de síntomas o signos precoces de reacción a la infusión interrumpir inmediatamente la infusión, administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos y/o corticosteroides de acción corta) y reanudar a una velocidad más lenta.

No administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en forma de inyección en bolo o en solución sin diluir. Se recomienda que el gotero de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución y reducir al máximo el riesgo de trombosis y extravasación. La infusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de infusión. No se debe administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml por vía intramuscular o subcutánea

Instrucciones para la modificación de dosis:

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente con respecto a toxicidad. Hechos adversos tales como eritrodisestesia palmo plantar EPP, toxicidades hematológicas y estomatitis pueden ser manejadas por demoras y ajustes de la dosis. Posteriormente a la aparición de un hecho adverso, la dosis debe ser ajustada o demorada como es descripta en las tablas siguientes. Una vez reducida la dosis, no debe ser aumentada con posterioridad.

ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana Después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA			
Grado	Recuento absoluto de neutrófilos	Plaquetas	Modificación
1	1500- 1900	75.000- 150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.
2	1000 - < 1500	50.000 - <75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1500 y plaquetas ≥ 75000 ; volver a dosificar sin reducción de dosis
3	500 - < 1000	25.000 - <50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1500 y plaquetas ≥ 75000 ; volver a dosificar sin reducción de dosis.
4	<500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1500 y plaquetas ≥ 75000 ; re disminuir la dosis en un 25% o continuar con dosis completa con la ayuda de un factor de crecimiento.

ESTOMATITIS			
Grado de Toxicidad en la Valoración Actual	Semana después a la Dosis Previa de Doxorubicina liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de Grado 3 ó 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente ajuicio del médico.
Grado 2 (eritema, doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente ajuicio del médico.
Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente
Grado 4 (requiere mantenimiento parénteral o enteral)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirada del tratamiento del paciente

AJUSTE POSOLOGICO DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON DOXORUBICINA Y BORTEZOMIB EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE		
Estado del Paciente	Doxorubicina	Bortezomib
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	Si es antes del Día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del Día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.
En cualquier día de administración de medicamento después del día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario $< 25.000/\text{mm}^3$ Hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	Si es antes del día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de Grado 3 ó 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recupere un Grado < 2 y reducir la dosis en un 25 % todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.
Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológico.	Ver la ficha técnica o el resumen de las características del producto bortezomib.

* Para mayor información sobre la posología y los ajustes posológico de bortezomib, ver prospecto correspondiente.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La Farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia del programa de ensayo clínico en ovario de la siguiente forma: al inicio de la terapia, si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25%. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50%. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25% en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50% en la primera dosis, aumentar hasta el 75% de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta cuatro veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, (GOT-GPT) fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Pacientes con insuficiencia renal:

Como la Doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina ensayado de 30 - 156 ml/min.) demuestran que el clearance de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml no se ve influenciado por la función renal. No están disponibles datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

Pacientes con SK-SIDA con esplenectomía:

Debido a que no hay experiencia con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en pacientes que han sido sometidos a una esplenectomía, no se recomienda utilizar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo ensayado (21-75 años) no altera significativamente la farmacocinética de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

INSTRUCCIONES PARA EL USO:

NO UTILIZAR UN MATERIAL QUE MUESTRE EVIDENCIAS DE PRECIPITACION O PRESENCIA DE CUALQUIER OTRA PARTICULA.

Determinar la dosis de Doxorubicina liposomal pegilada a administrar (en base a la dosis recomendada y a la superficie corporal del paciente). Cargar el volumen apropiado en una jeringa estéril. Observar una técnica estrictamente aséptica, dado que Doxorubicina liposomal pegilada no contiene agentes conservadores ni bacteriostáticos.

Previo a la administración, diluir la dosis apropiada de Doxorubicina liposomal pegilada en 250 ml de Dextrosa al 5%.

El empleo de cualquier otro diluyente distinto a la Dextrosa al 5% para infusión, o la presencia de algún agente bacteriostático, como por ej. El alcohol bencílico, puede ocasionar la precipitación de Doxorubicina liposomal pegilada.

Se recomienda conectar la línea de infusión de Doxorubicina liposomal pegilada a través del orificio lateral de una infusión intravenosa de Dextrosa al 5%.

Se recomienda precaución al manejar la solución de Doxorubicina liposomal pegilada. Es necesario el uso de guantes. Si Doxorubicina liposomal pegilada entra en contacto con la piel o mucosas, lavar de inmediato y minuciosamente el área con agua y jabón.

Doxorubicina liposomal pegilada debe manipularse y descartarse en forma similar a otras drogas antineoplásicas.

INCOMPATIBILIDADES: NO MEZCLAR CON OTROS FARMACOS.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo y Lactancia:

Pacientes portadores de sarcoma de Kaposi y SIDA que puedan ser tratados eficazmente con interferón alfa sistémico o terapia local.

ADVERTENCIAS

Es posible asumir que Doxorubicina liposomal pegilada pueda producir toxicidad cardíaca similar a la Doxorubicina.

Esta toxicidad puede conducir a insuficiencia cardíaca congestiva grave que no responde a las medidas terapéuticas habituales. Esta puede presentarse cuando la dosis total de Doxorubicina se acerca a 550 mg/m².

Doxorubicina liposomal pegilada puede ser administrada a pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular, pero solamente si el beneficio sobrepasa el riesgo para el paciente.

Con la administración de Doxorubicina liposomal pegilada puede producirse (rubor, disnea, tumefacción facial, cefalea, escalofríos y/o hipotensión), estos síntomas se han presentado en alrededor del 5% al 10% de los pacientes tratados. En la mayoría de los pacientes estas reacciones se resuelven en el transcurso de varias horas hasta un día, una vez que la infusión se haya acabado.

Puede ocurrir severa mielosupresión.

La sustitución accidental de Doxorubicina liposomal pegilada por Doxorubicina ha producido severos efectos colaterales. Doxorubicina liposomal pegilada no debe ser sustituida por Doxorubicina en una base mg por mg.

PRECAUCIONES:

Riesgo cardíaco:

Se recomienda que todos los pacientes que reciban Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se monitoricen de forma unitaria con ECG frecuentes. Cambios pasajeros en el ECG como

aplanamiento de la onda T, depresión del segmento S-T y arritmias benignas no se consideran indicaciones obligatorias para la suspensión del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml. Sin embargo, la reducción del complejo QRS se considera más indicativa de toxicidad cardíaca. Ante esta posibilidad, deberá considerarse la biopsia endomiocárdica.

La fracción de eyección ventricular izquierda mediante eco cardiografía o preferiblemente mediante ventriculografía isotópica (FEV), es el método más confiable para la evaluación de la función cardíaca. Estos métodos deben realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento y deben repetirse periódicamente durante el mismo. La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml que exceda una dosis acumulada de 450 mg/m².

Ante la posibilidad de una cardiomiopatía, esto es, cuando la fracción de eyección ventricular izquierda se encuentre relativamente disminuida con respecto a los valores previos al tratamiento y/o (al mismo tiempo) la eyección ventricular sea menor a un valor pronósticamente relevante (por ejemplo <45%) se recomienda la práctica de biopsias endo miocárdicas y se deberá evaluar cuidadosamente el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de producir un daño cardíaco irreversible.

La insuficiencia cardíaca congestiva debida a la cardiomiopatía puede ocurrir en forma repentina, sin haberse presentado cambios previos en el ECG y también puede suceder varias semanas después de la interrupción del tratamiento.

Las pruebas de evaluación y métodos anteriormente mencionados relativos a la monitorización del funcionamiento cardíaco durante el tratamiento con antraciclina se realizarán en el siguiente orden: monitorización del ECG, medida de la fracción de eyección ventricular izquierda, biopsia endomiocárdica. Si un resultado de una prueba indica posible daño cardíaco asociado al tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se debe evaluar el beneficio de continuar el tratamiento con respecto al riesgo de daño miocárdico.

En los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular, administrar Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg / ml sólo cuando el beneficio supere el riesgo para el paciente y proceder con precaución.

En los pacientes que hayan recibido otras antraciclinas debe tenerse precaución. La dosis total de Doxorubicina clorhidrato también deberá tener en cuenta cualquier tratamiento previo (o concomitante) con sustancias cardiotoxicas tales como antraciclinas/antraquinonas o, por ejemplo, 5- fluorouracilo. La toxicidad cardíaca también se puede producir a dosis acumuladas de antraciclina menores de 450 mg/m² en pacientes con irritación mediastínicas previa o en aquellos que reciban terapia con ciclofosfamida concomitante.

Mielosupresión:

Muchos pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml presentan mielosupresión basal debida a factores tales como su enfermedad HIV preexistentes o numerosos tratamientos concomitantes o previos, o tumores que afecten la médula ósea. En pacientes con cáncer de ovario tratados a la dosis de 50mg/m², la mielosupresión fue generalmente de leve a moderada, reversible, y no se asoció con episodios de infección neutropénica o sepsis. Además, en un ensayo clínico controlado de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml frente a topotecan, la incidencia de sepsis relacionada con el tratamiento fue sustancialmente menor en los pacientes con cáncer de ovario tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml que en el grupo de

tratamiento con topotecan. A diferencia de la experiencia en pacientes con cáncer de ovario, en pacientes con SK-SIDA el acontecimiento adverso limitante de dosis parece ser la mielosupresión. Debido a su potencial de supresión de la médula ósea, se deberá llevar a cabo recuentos sanguíneos frecuentes durante el transcurso del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml y, como mínimo, antes de cada dosis de Doxorubicina liposomal pegilada.

No se ha observado en pacientes con cáncer de ovario mielosupresión grave persistente, aunque puede producirse infección o hemorragia.

En estudios clínicos controlados en pacientes con SK-SIDA frente al régimen bleomicina/vincristina, las infecciones oportunistas fueron aparentemente más frecuentes durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml. Los pacientes y médicos deben conocer esta mayor incidencia y tomar la acción oportuna.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han comunicado mielodisplasia y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habrían recibido tratamiento combinado con Doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con Doxorubicina.

Dada la diferencia en los perfiles farmacocinéticos y regímenes posológico. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml no deberá intercambiarse con otras formulaciones de Doxorubicina.

Se ha estudiado ampliamente la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en poblaciones con tumores sólidos, sin embargo no se ha establecido la eficacia de la quimioterapia de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada en el tratamiento del cáncer de ovario.

Pacientes diabéticos:

Sírvanse tener en cuenta que cada vial de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml contiene sacarosa y se administra la dosis en solución para infusión intravenosa de glucosa al 5% (50 mg/ml).

Interacciones con otras drogas:

No se han realizado estudios convencionales de interacción farmacológica con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, aunque se han realizado estudios en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución en el empleo concomitante de medicamentos de los que se conozca que hay interacciones con Doxorubicina libre. Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, al igual que otros preparados de Doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observan nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha comunicado el agravamiento de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de la 6-mercaptopurina con la Doxorubicina clorhidrato. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

Teratogénesis, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

Aunque no se han realizado estudios con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, la Doxorubicina libre, el componente farmacológicamente activo de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, es mutagénico y carcinogénico. Los liposomas placebo pegilados no son ni mutagénicos ni genotóxicos.

Toxicidad reproductiva:

Doxorubicina clorhidrato 2 mg/ml provocó atrofia testicular y ovárica de leve a moderada en el ratón tras una dosis única de 36 mg/kg. Se presentaron hipospermia y pesos testiculares disminuidos en la rata tras dosis repetidas >0,25 mg/kg/día y se observó una degeneración difusa de los túbulos seminíferos y una marcada disminución de la espermatogénesis en el perro tras dosis repetidas de 1 mg/kg/día.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml es embriotóxico en la rata y abortivo en el conejo. La teratogenicidad no se puede descartar. No existe experiencia en mujeres embarazadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración a mujeres embarazadas. Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Doxorubicina liposomal pegilada y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con Doxorubicina liposomal pegilada.

Lactancia: Se desconoce si Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml se excreta en la leche materna, por lo que las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada, debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes. Se recomienda que las mujeres infectadas con HIV no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del HIV.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) fue la eritrodismesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 44,0 % - 46,1 %. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (Grado III) entre un 17 % y un 19,5 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (Grado IV) constituyó menos de un 1 %. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7 % - 7,0 %). La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP. Sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP, que pueden iniciarse de 4 a 7 días después de comenzar del tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1-2 semanas. No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento. También se notificaron frecuentemente en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama/ovario casos de estomatitis/mucositis y náuseas, mientras que en el Programa de SK-SIDA (20 mg/m² cada 2 semanas), la reacción adversa más frecuente fue la mielosupresión (principalmente leucopenia). Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml más bortezomib. Se notificó EPP de Grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4. Las reacciones

adversas notificadas con mayor frecuencia (relacionadas con el medicamento y derivadas del tratamiento) con el tratamiento combinado (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml + bortezomib) fueron náuseas (40 %), diarrea (35 %), neutropenia (33 %), trombocitopenia (29 %), vómitos (28 %), fatiga (27 %), y estreñimiento (22%).

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos en cáncer de mama (50 mg/m ² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml) clasificada por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy Frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco Frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100) CIOMS III			
Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de Mama Todos los Grados n=254 (> 5 %)	Cáncer de Mama Grados III/IV n=254 (> 5 %)	Cáncer de Mama n=404 (1-5 %) no notificados previamente en ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones Frecuentes Poco frecuentes	Faringitis	Faringitis	Foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes Poco frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Leucopenia, anemia Neutropenia	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes Frecuentes	Anorexia	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Poco frecuentes	Parestesia Somnolencia	Parestesia	Neuropatía periférica
Trastornos oculares Frecuentes			Lagrimo, visión borrosa
Trastornos cardíacos Frecuentes			Arritmia ventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, ulceración en la boca	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, estomatitis Ulceración en la boca, estreñimiento, vómitos	Dolor de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, rash	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel, pigmentación anormal, eritema	Rash	Erupción bullosa, dermatitis, rash eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa
Poco frecuentes		Pigmentación anormal, eritema	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes			Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor músculo esquelético
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Dolor de mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis		
Frecuentes	Debilidad, fiebre, dolor	Astenia, mucositis	Edema, edema en las piernas
Poco frecuentes		Fatiga, debilidad, dolor	

*Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar)

<p>Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy Frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$) CIOMS III</p>			
Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de Ovario Todos los grados n=512 ($\geq 5\%$)	Cáncer de Ovario Grados III/IV n=512 ($\geq 5\%$)	Cáncer de Ovario n=512 (1-5 %)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Faringitis		Infección, Moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Poco frecuentes		Faringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia	Anemia hipo crónica

Frecuentes		Leucopenia, anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Anorexia		Deshidratación, caquexia
Frecuentes		Anorexia	
Poco frecuentes			
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes			Ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Parestesia, somnolencia		Cefalea, mareo, neuropatía, hipertonia
Poco frecuentes		Parestesia, somnolencia	
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos			
Frecuentes			Trastorno cardiovascular
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			Disnea, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales			
Muy Frecuentes	Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos		
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca	Náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea	Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto

Poco frecuentes		Estreñimiento, dispepsia, ulceración en la boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuentes Frecuentes	EPP*, alopecia, rash Sequedad cutánea, decoloración de la piel	EPP* Alopecia, rash	Rash vesiculo-buloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, rash maculopapular, sudoración, acné, úlcera cutánea
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes			Dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios Frecuentes			Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes			Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Astenia, alteración de las mucosas, dolor Fiebre	Astenia, alteración de las mucosas, dolor Fiebre	Escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico
Exploraciones complementarias Frecuentes			Pérdida de peso

* Eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar).

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento Notificadas en un Ensayo Clínico en Mieloma Múltiple (Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml 30 mg/m ² en combinación con bortezomib cada 3 semanas) por Gravedad, Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y Término Preferente Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$) CIOMS III			
Reacciones adversas por sistemas	Todos los Grados n=318 (> 5%)	Grados III/IV** n=318 (> 5%)	Todos los Grados n=318 (1-5%)
Infecciones e infestaciones Frecuentes	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Muy frecuentes Frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia, trombocitopenia Leucopenia, anemia,	Neutropenia febril, linfopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes	Anorexia		
Frecuentes	Disminución del apetito	Anorexia	Deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia
Poco frecuentes		Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos Frecuentes	Insomnio		Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea		
Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, poli neuropatía, mareos, disgeusia	Neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía	Letargia, hipoestesia, síncope, discesteia
Poco frecuentes		Cefalea, neuropatía sensorial periférica, parestesia, mareo	
Trastornos oculares Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos vasculares Frecuentes			Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes	Disnea		Tos, epistaxis, disnea por esfuerzo
Poco frecuentes		Disnea	
Trastornos gastrointestinales Muy Frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis	Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis	Dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa
Frecuentes		Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia	
Poco frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy Frecuentes	EPP*, rash		
Frecuentes	Sequedad cutánea	EPP*	Prurito, rash papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, Petequias, alopecia, erupción por medicamentos
Poco frecuentes		Rash	

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes	Dolor en extremidades		Artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor músculo esquelético, dolor músculo esquelético de pecho
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Frecuentes			Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia		
Frecuentes		Astenia, fatiga	Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia
Poco frecuentes		Pirexia	
Exploraciones complementarias Frecuentes	Pérdida de peso		Elevación de la Aspartato aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, aumento de la creatinina sérica, aumento de Alanina aminotransferasa

* Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).

** Las reacciones adversas de grado) 3/4 se basan en las reacciones adversas de todos los niveles de gravedad con una incidencia global > 5 % (ver las reacciones adversas mencionadas en la primera columna).

Programa de SK-SIDA: Ensayos clínicos en pacientes con SK-SIDA tratados con 20 mg/ml de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml muestran que la mielosupresión fue la reacción adversa más frecuente que se consideró relacionada con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml, apareciendo muy frecuentemente (en aproximadamente la mitad de los pacientes). La leucopenia es la reacción adversa más frecuente experimentada con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en esta población; también se han observado neutropenia, anemia y trombocitopenia. Estos acontecimientos pueden ocurrir al principio del tratamiento. La toxicidad hematológica puede requerir una reducción de la dosis o una interrupción o retraso del tratamiento. Se deberá interrumpir de forma temporal el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml en los pacientes cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $< 1.000/mm^3$ y/o el recuento plaquetario $< 50.000/mm^3$. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea $< 1.000/mm^3$ puede administrarse G-CSF (ó GM-CSF) en los ciclos posteriores como terapia concomitante para mantener el recuento sanguíneo. La toxicidad hematológica en los pacientes con cáncer de ovario es menos severa que la observada en el SK-SIDA.

En estudios clínicos con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml aparecieron frecuentemente reacciones adversas respiratorias que pueden estar relacionadas con infecciones oportunistas en la población afectada de SIDA. Las infecciones oportunistas (IO) se observaron en pacientes con SK tras la administración de Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml y se observan de forma frecuente en pacientes con inmunodeficiencia inducida por VIH. Las infecciones oportunistas más frecuentemente observadas en estudios clínicos fueron candidiasis, Citomegalovirus, herpes simplex, neumonía por *Pneumocystis carinii* y el complejo mycobacterium avium.

Las reacciones adversas observadas en pacientes con SK-SIDA según las categorías de frecuencia CIOMS III (Muy frecuentes ($> 1/10$); Frecuentes ($> 1/100, < 1/10$); Poco frecuentes ($> 1/1.000, < 1/100$)) fueron las siguientes:

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Moniliasis oral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: neutropenia, anemia, leucopenia

Frecuentes: trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: confusión

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo

Poco frecuentes: parestesia

Trastornos oculares:

Frecuentes: retinitis

Trastornos vasculares:

Frecuentes: vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, estomatitis, vómitos, ulceración en la boca, dolor abdominal, glositis, estreñimiento, náuseas y vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: alopecia, rash

Poco frecuentes: eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia, fiebre, reacciones agudas asociadas a la infusión

Exploraciones complementarias: Frecuentes: pérdida de peso.

Otras reacciones adversas observadas menos frecuentemente ($< 5 \%$) incluyeron reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas. Después de la comercialización, se han notificado raramente casos de erupción bullosa.

Se han notificado frecuentemente ($\geq 5 \%$) alteraciones significativas de las pruebas clínicas de laboratorio entre las que se incluyen incrementos en la fosfatasa alcalina, AST y bilirrubina; se creía que estas reacciones estaban relacionadas con la enfermedad subyacente y no con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

De forma menos frecuente ($< 5 \%$) se han notificado disminuciones en los niveles de hemoglobina y en el número de plaquetas.

Raramente ($< 1 \%$) se observó sepsis relacionada con leucopenia. Algunas de estas anomalías se pueden haber relacionado con la infección VIH subyacente y no con Doxorubicina liposomal pegilada 2 mg/ml.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis aguda con Doxorubicina produce aumento de la mucositis, leucopenia y trombocitopenia.

El tratamiento de la sobredosis aguda consiste en el tratamiento del paciente con severa mielosupresión con hospitalización, antibióticos, transfusiones de plaquetas y granulocitos y el tratamiento sintomático de la mucositis

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

PRESENTACIONES

Doxorubicina liposomal pegilada Kemex 2 mg/ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml.

Doxorubicina liposomal pegilada Kemex 2 mg/ml

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 25 ml.

CONSERVACIÓN

Los frascos ampolla sin abrir deben conservarse a temperaturas entre 2° C y 8° C.

Evitar la congelación. El producto una vez reconstituido y diluido se recomienda utilizarlo inmediatamente. De no ser así, no debe exceder las 24 hs a una temperatura de 2° C y 8° C.

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
PROTEGER 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
Certificado N°

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

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

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com.ar

Fecha última Revisión: 11-2015

La inscripción autorizante N°



Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

le Buenos Aires.

anmat

POUSA Jorge Ariel
DU 30602195

CO – DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173

anmat

GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983

PROYECTO DE ROTULO

**DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA KEMEX
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA
Dispersión Liposomal inyectable endovenosa 2 mg/ml**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

Cada de ml contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	2.00 mg
Fosfoetanolamina (MPEG-D5 PE)	3.19 mg
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	9.58 mg
Colesterol	3.19 mg
Sulfato de Amonio	2.00 mg
Histidina	1.50 mg
Sacarosa	100.00 mg
Hidróxido de sodio para ajuste de pH	
Agua para inyectable c.s.p	1.00 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml o 25 ml

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
PROTEGER 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"

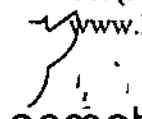
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Directora Técnica: Natalia Alonso - Farmacéutica.

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

Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com


anmat
POUSA Jorge Ariel
DU 30602195
CO - DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173


anmat
GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983



firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

le Buenos Aires.

PROYECTO DE ROTULO

**DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA KEMEX
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA
Dispersión Liposomal inyectable endovenosa 2 mg/ml**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Doxorubicina Liposomal Pegilada Kemex

Cada de ml contiene:

Doxorubicina Clorhidrato	2.00 mg
Fosfoetanolamina (MPEG-D5 PE)	3.19 mg
Fosfatidil Colina de Soja Hidrogenada	9.58 mg
Colesterol	3.19 mg
Sulfato de Amonio	2.00 mg
Histidina	1.50 mg
Sacarosa	100.00 mg
Hidróxido de sodio para ajuste de pH	
Agua para inyectable c.s.p	1.00 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Contenido: Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 10 ml o 25 ml

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C
PROTEGER 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
Certificado N°

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446 - (C1417DXH) – Ciudad

Argentina.
Tel (5411) 4138-1000

www.kemexlab.com



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Firma Digital

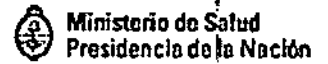
le Buenos Aires.

anmat

POUSA Jorge Ariel
DU 30602195
CO – DIRECTOR TÉCNICO
Laboratorio Kemex S.A.
30708694173

anmat

GONZALEZ Gustavo Horacio
CUIL 20174468983



18 de octubre de 2016

DISPOSICIÓN N° 11415
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 58137
TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000266-14-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DOXORUBICINA CLORHIDRATO 2 mg - DISPERSION LIPOSOMAL INYECTABLE ENDOVENOSA

643084

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

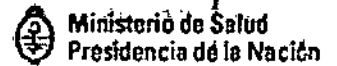
INAME
Av. Córdoba 1492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 17 DE OCTUBRE DE 2016.

DISPOSICIÓN N° 11415

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58137

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO KEMEX S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7386

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA KEMEX

Nombre Genérico (IFA/s): DOXORUBICINA CLORHIDRATO

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: DISPERSION LIPOSOMAL INYECTABLE ENDOVENOSA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

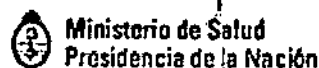
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DOXORUBICINA CLORHIDRATO 2 mg

Excipiente (s)

FOSFOETANOLAMINA (MPEG-DS PE) 3,19 mg
FOSFATIDILCOLINA DE SOJA HIDROGENADO 9,58 mg
COLESTEROL 3,19 mg
SULFATO DE AMONIO 2 mg
HISTIDINA 1,5 mg
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
SACAROSA 100 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: 20 MG / 10 ML

50 MG / 25 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA X 10 ML

1 FRASCO AMPOLLA X 25 ML

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación: 2º C - 8º C

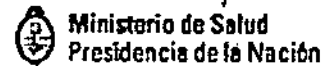
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: 24 HORAS

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01DB01

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: - TRATAMIENTO DEL CARCINOMA METASTASICO DE OVARIO, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD QUE ES REFRACTARIA A REGIMENES QUIMIOTERAPEUTICOS CON BASE DE PACLITAXEL Y PLATINO - TRATAMIENTO DE SARCOMA DE KAPOSI RELACIONADO CON SIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD QUE HA PROGRESADO (RECUENTOS BAJOS DE CD4, < 200 LINFOCITOS CD4/MM3 Y ENFERMEDAD EXTENSIVA MUCOCUTÁNEA O VISCERAL) QUE HAYAN RECIBIDO QUIMIOTERAPIA COMBINADA PREVIA (QUE COMPRENDA POR LO MENOS DOS DE LOS SIGUIENTES AGENTES: UN ALCALOIDE DE LA VINCA, BLEOMICINA Y DOXORUBICINA ESTANDAR U OTRA ANTRACICLINA) O EN PACIENTES QUE NO TOLERAN DICHA TERAPIA. - TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTÁSICO DE MAMA PARA LOS CUALES UNA MONOTERAPIA DE ANTRACICLINAS ESTE INDICADA, E INCLUSIVE EN AQUELLOS EN LOS QUE EXISTE UN RIESGO CARDIACO AUMENTADO - TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE ASOCIADO A BORTEZOMIB EN PACIENTES QUE NO HAN RECIBIDO PREVIAMENTE BORTEZOMIB Y HAN RECIBIDO AL MENOS UNA TERAPIA PREVIA

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000266-14-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA