



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **4235**

BUENOS AIRES, **21 JUN 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020559-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL FADA / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20mg - 80mg, aprobada por Certificado N° 50.229.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N°

4235

Que a fojas 165 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL FADA / DOCETAXEL, aprobada por Certificado N° 50.229 y Disposición N° 2072/02, propiedad de la firma FADA PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 122 a 124 y 126 a 128, para los rótulos y de fojas 138 a 164, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2072/02 los rótulos autorizados por las fojas 122 y 126 y los prospectos autorizados por las fojas 138 a 146, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **4 2 3 5**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.229 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020559-10-9

DISPOSICION N°

js

4 2 3 5


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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4235**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.229 y de acuerdo a lo solicitado por la firma FADA PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOCETAXEL FADA / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20mg – 80mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2072/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005108-00-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 2072/02.-	Rótulos de fs. 122 a 124 y 126 a 128, corresponde desglosar fs. 122 y 126. Prospectos de fs. 138 a 164, corresponde desglosar de fs. 138 a 146.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma FADA PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.229 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **2.1 JUN. 2011** del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-020559-10-9

DISPOSICIÓN Nº

js

4 2 3 5

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

6235

ORIGINAL

FADA PHARMA

Página 1 de 1

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL 20 MG – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE RÓTULO



FADA DOCETAXEL
DOCETAXEL 20 MG
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada Frasco – Ampolla de solución concentrada contiene:

DOCETAXEL	20 mg
POLISORBATO 80	0.5 ml

Cada Frasco – Ampolla de la solución de Diluyente contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.185 ml
AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.	1.5 ml

Presentación:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de solución concentrada de 20mg/0.5ml y un frasco – ampolla con 1.5 ml.

Acción terapéutica:

Ver prospecto adjunto.

Código ATC:

L01CD01

Posología y forma de administración:

Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación:

En su envase original; de 2 a 8°C, al abrigo de la luz.

Lote.....

Vencimiento.....

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.229


Laboratorios Fada Pharma

Director Técnico: Sebastian Leandro

Tabaré 1641 –C.A.B.A- Rep. Argentina

Fecha de última revisión:---/---/---


FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
 APODERADO


FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



4235

ORIGINAL

 FADA PHARMA

Página 1 de 1

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL 80 MG – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE RÓTULO



FADA DOCETAXEL
DOCETAXEL 80 MG
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada Frasco – Ampolla de solución concentrada contiene:

DOCETAXEL	80 mg
POLISORBATO 80	2.0 ml

Cada Frasco – Ampolla de la solución de Diluyente contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.74 ml
AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.	6.0 ml

Presentación:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de solución concentrada de 80mg/2ml y un frasco – ampolla con 6 ml.

Acción terapéutica:

Ver prospecto adjunto.

Código ATC:

L01CD01

Posología y forma de administración:

Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación:

En su envase original; de 2 a 8°C, al abrigo de la luz.

Lote.....

Vencimiento.....

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.229

Laboratorios Fada Pharma

Director Técnico: Sebastian Leandro

Tabaré 1641 –C.A.B.A- Rep. Argentina

Fecha de última revisión:---/---/---


FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO


FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

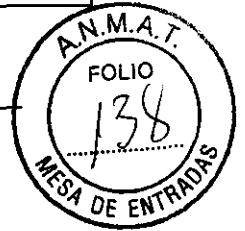
4235

FADA PHARMA

Página 1 de 9

ORIGINAL

**FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO**



**FADA DOCETAXEL
DOCETAXEL 20 MG
SOLUCIÓN INYECTABLE**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada Frasco – Ampolla de solución concentrada contiene:

DOCETAXEL	20 mg
POLISORBATO 80	0.5 ml

Cada Frasco – Ampolla de la solución de Diluyente contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.185 ml
AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.	1.5 ml

**FADA DOCETAXEL
DOCETAXEL 80 MG
SOLUCIÓN INYECTABLE**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Cada Frasco – Ampolla de solución concentrada contiene:

DOCETAXEL	80 mg
POLISORBATO 80	2.0 ml

Cada Frasco – Ampolla de la solución de Diluyente contiene:

ETANOL ABSOLUTO	0.74 ml
AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.	6.0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico.

CÓDIGO ATC:

L01CD01

INDICACIONES:

I) Cáncer de mama: a) en combinación con Doxorrubicina y Ciclofosfamida, tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos (nódulo-positivo) pasible de tratamiento quirúrgico; b) tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, después del fracaso de quimioterapia previa (que deberá haber incluido antraciclina o un agente alquilante); c) en combinación con Doxorrubicina, tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Handwritten signature
FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO

Handwritten signature
FADA PHARMA S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO

cuando no se ha administrado previamente terapia citotóxica para esta condición; d) en combinación con Trastuzumab, tratamiento de cáncer de mama metastásico en pacientes cuyo tumor sobre expresa el HER2 y que no hayan recibido quimioterapia por la metástasis; e) en combinación con Capecitabina, tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado después de la falla de quimioterapia citotóxica. La quimioterapia previa deberá haber incluido una Antraciclina. **II) Cáncer de pulmón:** a) tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico cuando quimioterapia previa no ha dado resultado; b) en combinación con Cisplatino, tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado o metastásico en pacientes que previamente no hayan sido sometidos a terapia por esta condición; c) en combinación con Carboplatino, es una opción de tratamiento a la terapia combinada con cisplatino. **III) Cáncer de ovario:** tratamiento del carcinoma de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsiguiente. **IV) Cáncer de próstata:** en combinación con Prednisona o Prednisolona, tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario andrógeno-independiente. **V) Cáncer gástrico:** en combinación con Cisplatino y 5-fluorouracilo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. **VI) Cáncer de cabeza y cuello:** en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el tratamiento de inducción en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado irreseccable.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:**ACCION FARMACOLOGICA:**

El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la ruptura de la red de microtúbulos celulares (que es esencial para las funciones mitóticas y de interfase celular). El docetaxel se une a la tubulina libre y promueve el ensamblado de tubulina en los microtúbulos estables, mientras que simultáneamente inhibe su separación.

Esto conduce a la producción de manojos de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de los microtúbulos, lo que ocasiona la inhibición de la mitosis celular. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos en los microtúbulos ensamblados.

FARMACOCINETICA:

La vida media es de 11.1 horas y su grado de unión a las proteínas plasmáticas es muy elevado (94%), mientras que su transporte plasmático se lleva a cabo por medio de la glicoproteína ácida alfa-1. Su biotransformación se lleva a cabo en el nivel hepático por interacción con el sistema enzimático citocromo P450; su principal vía de eliminación es la biliar.

En ensayos clonogénicos in Vitro se halló que el docetaxel es citotóxico para diversas líneas celulares tumorales murinas y humanas y contra células de tumores humanos recién extirpados en ensayos clonogénicos. Actúa sobre numerosas líneas celulares sobreexpresando la glicoproteína P que es codificada por el gen resistente a múltiples drogas. En dosis de 70 – 115 mg/m², el perfil cinético del docetaxel es independiente de la dosis y responde a un modelo farmacocinético de tres compartimentos. Los valores promedio para el clearance corporal total y volumen de distribución en el estado de equilibrio han sido, respectivamente, de 21 L/h/ m² y 113 L respectivamente.

No se observaron alteraciones farmacocinéticas para docetaxel conforme a la edad o sexo del paciente.

En una reducida cantidad de pacientes con datos químicos clínicos que sugerían una insuficiencia en la función hepática entre moderada a leve se observó una disminución del 27% de clearance. Basándose en estudios in Vitro, resulta aparente que las isoenzimas de la subfamilia del citocromo P450-3A se hallan involucradas en el metabolismo del fármaco.

El docetaxel se liga a las proteínas en una proporción que sobrepasa el 95% y no es afectada por la dexametasona.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO



FADA PHARMA S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO

El rango de dosis recomendado es 60-100 mg/m² por administración I.V. durante 1 hora cada 3 semanas.

La dosificación sugerida es:

- En pacientes tratadas por **cáncer de mama**, se administra Fada DOCETAXEL como infusión durante 1 hora cada tres semanas. La dosis recomendada de Fada DOCETAXEL es de 100 mg/m² en monoterapia. En tratamiento de primera línea, se administra docetaxel 75 mg/m² en terapia combinada con doxorrubicina (50 mg/m²).

En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos pasible de tratamiento quirúrgico, la dosis recomendada de Fada DOCETAXEL es de 75 mg/m² administrada 1 hora después de 50 mg/m² de doxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida cada tres semanas durante 6 ciclos. Como profilaxis se puede usar G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Growth Colony Stimulating Factor) para mitigar el riesgo de neutropenia febril (ver también más adelante "Ajuste de dosis durante el tratamiento").

- En pacientes tratados por **cáncer de pulmón** de células no pequeñas, se recomienda administrar Fada DOCETAXEL en infusión de una hora de duración cada tres semanas.

- Para los pacientes *naïve* a quimioterapia, el régimen de dosificación recomendado es de 75 mg/m² inmediatamente seguido de 75 mg/m² de cisplatino a lo largo de 30-60 minutos o de carboplatino (Área bajo la curva – AUC – 6 mg/ml*min) a lo largo de 30-60 minutos.

- Para el tratamiento después que la quimioterapia previa no ha dado resultado, se recomiendan 75 mg/m² de Fada DOCETAXEL como único agente.

- En pacientes con **cáncer de ovario** metastásico se recomienda el tratamiento con Fada DOCETAXEL 100 mg/m² como monodroga.

- En pacientes con **cáncer de próstata** metastásico hormono-refractario se recomienda administrar 75 mg/m² de Fada DOCETAXEL cada tres semanas como infusión en una hora. Permanentemente se deben coadministrar 5 mg –por vía oral- de prednisona dos veces por día en forma continuada.

Régimen de medicación previa. Todos los pacientes (ver más abajo por cáncer de próstata) deben recibir – salvo que esté contraindicado - medicación previa con corticoesteroides orales, por ejemplo 16 mg por día de dexametasona (8 mg, 2 veces por día) durante 3 días, comenzando 1 día antes de cada administración de Fada DOCETAXEL (con el fin de disminuir la incidencia y la severidad de la retención de fluidos así como también la severidad de las reacciones de hipersensibilidad).


En el caso de tratamiento por cáncer de próstata metastásico hormono-refractario (que incluye el uso concomitante de prednisona), el régimen de premedicación recomendado consiste en la administración de 8 mg de dexametasona, 12, 3 y 1 hora antes de la infusión de Fada DOCETAXEL (ver también "Advertencias" y "Precauciones"). Como profilaxis se puede usar G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidad hematológica.

Ajuste de dosis durante el tratamiento.

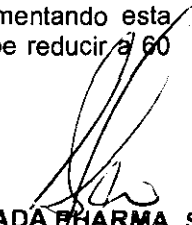
- **Carcinoma de mama.** A los pacientes que inicialmente reciben una dosis de 100 mg/m² y en los cuales se presentan - durante la terapia con Fada DOCETAXEL - ya sea neutropenia febril, neutrófilos <500 células/mm³ durante más de 1 semana, o reacciones cutáneas severas o acumulativas, se les deberá ajustar la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si el paciente sigue manifestando alguna de las reacciones mencionadas, la dosis deberá ajustarse de 75 mg/m² a 55 mg/m² o bien el tratamiento deberá interrumpirse. En cambio los pacientes que reciben inicialmente 60 mg/m² y que durante la terapia con Fada DOCETAXEL no presentan

neutropenia febril, neutrófilos <500 células/mm³ durante más de 1 semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o neuropatía periférica severa, pueden tolerar dosis más altas. Los pacientes que desarrollen neuropatía periférica ≥ grado 3 deben interrumpir por completo el tratamiento.

Tratamiento combinado con Fada DOCETAXEL en terapia adyuvante de cáncer de mama. La combinación de Fada DOCETAXEL con doxorrubicina y ciclofosfamida se puede administrar si el recuento de neutrófilos es ≥ 1.500 células/mm³. Los pacientes que presenten neutropenia febril deberán recibir G-CSF en todos los ciclos subsiguientes. Los pacientes que continúen experimentando esta reacción deben seguir con G-CSF, pero además la dosis de Fada DOCETAXEL se debe reducir a 60



FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO



FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO

mg/m². En caso de no utilizar G-CSF, reducir la dosis de Fada DOCETAXEL a 60 mg/m². En los pacientes que presenten reacciones cutáneas severas o acumulativas, o signos y/o síntomas neurosensoriales moderados durante el tratamiento con Fada DOCETAXEL se debe reducir la dosis de 75 a 60 mg/m². Suspender el tratamiento si estas reacciones continúan presentándose con la dosis de 60 mg/m².

- **Carcinoma de pulmón.** A los pacientes que inicialmente reciben una dosis de 75 mg/m² y en los cuales se presentan - durante la terapia con Fada DOCETAXEL - ya sea neutropenia febril, neutrófilos <500 células/mm³ durante más de 1 semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas, u otras toxicidades no hematológicas grado 3/4 se les deberá mantener el tratamiento en suspenso hasta resolución de la toxicidad y luego reiniciarlo con 55 mg/m². Los pacientes que desarrollen neuropatía periférica ≥ grado 3 deben interrumpir por completo el tratamiento. En pacientes a los que se les administran inicialmente 75 mg/m² de docetaxel en combinación con cisplatino o carboplatino, y cuyos nadires de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de tratamiento fueron <25.000 células/mm³ (con cisplatino) y <75.000 células/mm³ (con carboplatino), o en pacientes que tuvieron neutropenia febril, o en pacientes con toxicidades no hematológicas serias, la dosis de Fada DOCETAXEL en los ciclos subsecuentes debe reducirse a 65 mg/m². Para los ajustes en la dosis de cisplatino, consultar el prospecto de su fabricante.

- **Carcinoma de próstata.** Administrar Fada DOCETAXEL cuando el recuento de neutrófilos no sea inferior a 1.500 células/mm³. La dosis de Fada DOCETAXEL debe reducirse de 75 a 60 mg/m² en los pacientes que presenten cualquiera de las siguientes complicaciones durante el tratamiento: neutropenia febril, neutrófilos <500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas, o signos y/o síntomas neurosensoriales moderados. Suspender el tratamiento con Fada DOCETAXEL si estas reacciones continúan con la dosis de 60 mg/m².

Poblaciones especiales

- **Pacientes con insuficiencia hepática.** Sobre la base de datos farmacocinéticos obtenidos con Fada DOCETAXEL como droga única en dosis de 100 mg/m², en los pacientes con SGOT y/o SGPT >1,5 veces al LNS concomitante con valores de fosfatasa alcalina >2,5 veces al LNS, la dosis recomendada de Fada DOCETAXEL es 75 mg/m². Para aquellos pacientes con bilirrubina sérica superior al LNS y/o SGOT y SGPT >3,5 veces al LNS concomitante con valores de fosfatasa alcalina >6 veces al LNS no se puede sugerir ninguna reducción de dosis y Fada DOCETAXEL debe usarse solo si está estrictamente indicado. No hay datos disponibles en pacientes con deterioro hepático tratados con Fada DOCETAXEL en combinación.

- **Niños.** No han sido establecidas la seguridad y eficacia de Fada DOCETAXEL en pacientes pediátricos menores de 16 años.

- **Ancianos.** No es necesario ajustar las dosis.


Precauciones especiales para manipulación y eliminación de este medicamento: Como para todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras; por lo que se recomienda: que sea solamente manipulado por personal médico capacitado (excluyendo mujeres embarazadas); que sea administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.


Se recomienda para la manipulación del producto debe ser realizada en un área especialmente designada y se sugiere cubrir la superficie de trabajo con papel absorbente y tanto los residuos generados como los materiales o elementos que estuvieron en contacto con el producto deben ser desechados de forma segura; preferentemente en bolsa de polietileno con doble sello.

Se recomienda para la manipulación del producto el uso de guantes. Si Fada DOCETAXEL entrara en contacto con la piel o mucosas; lavar profundamente con jabón y enjuagar con abundante cantidad de agua.

Preparación para la administración intravenosa

Fada DOCETAXEL concentrado inyectable deberá ser diluido dos veces antes de la administración. Seguir las instrucciones de preparación que se detallan a continuación.


FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APROBADO


FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO

Como ocurre con todos los productos parenterales, las soluciones diluidas deberán inspeccionarse antes de su uso. Descartar toda solución que contenga algún precipitado.

Preparación de la solución diluida:

1. Separar la cantidad necesaria de frasco-ampolla de Fada DOCETAXEL concentrado inyectable y de diluyente. Si estaban en heladera, dejar los frasco - ampolla a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
2. En condiciones asépticas, invertir parcialmente el frasco – ampolla del correspondiente diluyente (aproximadamente 1.8 ml para Fada DOCETAXEL 20mg y aproximadamente 7.1ml para Fada DOCETAXEL 80mg), extraer la totalidad del contenido con una jeringa con aguja y transferirla al respectivo frasco – ampolla de Fada DOCETAXEL concentrado inyectable. Siguiendo el procedimiento descripto, la solución diluida tendrá una concentración de 10 mg de docetaxel/ml.
3. Retirar la jeringa y la aguja e invertir manual, repetida y suavemente cada frasco – ampolla que contenga la solución diluida durante aproximadamente 45 segundos. No agitar.
4. Dejar reposar el frasco – ampolla que contiene la solución diluida durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego verificar que la solución sea homogénea y clara (aunque puede haber un poco de espuma aun después de transcurridos 5 minutos debido al polisorbato 80 presente en la formulación).
5. La solución diluida de Fada DOCETAXEL (10mg docetaxel/ml) se puede utilizar inmediatamente o almacenar durante un máximo de 8 horas, ya sea a temperatura ambiente o en heladera (entre 2° y 8° C) para la preparación de la solución para infusión.

Precauciones para la administración: La aguja o catéter intravenoso deberá colocarse adecuadamente antes de inyectar el medicamento. La dispersión al tejido circundante durante la administración intravenosa puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local o tromboflebitis; si ocurre se debe suspender la inyección de inmediato y cualquier porción remanente debe introducirse en otra vena. Solamente personal médico debidamente capacitado debe manipular éste y todo agente citotóxico; esta operación debe excluir a mujeres embarazadas.

CONTRAINDICACIONES:


Hipersensibilidad al docetaxel y a otros taxanos. Neutropenia severa (< 1000 neutrófilos/mm³). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fada Docetaxel en niños. El fármaco puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada. Fada Docetaxel esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS:


En cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de Fada DOCETAXEL, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es oral 8 mg de dexametasona, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

Efectos hematológicos:

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea a 1.500 células/mm³.



FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBAN
APODERADO



FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO

En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF en profilaxis para atenuar el riesgo de neutropenia con complicaciones (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciban TCF se deben vigilar estrechamente.

PRECAUCIONES:

Administrar bajo la supervisión de un médico calificado en el uso de agentes neoplásicos. **Efectos hematológicos:** realizar recuentos frecuentes de células de sangre periférica para controlar mielotoxicidad. No tratar con ciclos subsiguientes de FADA DOCETAXEL hasta no recuperar un nivel de neutrófilos >1500 células/mm³ y de plaquetas >100.000 células/mm³. Se recomienda disminuir un 25% la dosis durante ciclos subsiguientes después de neutropenia severa (<500 células/mm³) de 7 o más días, de neutropenia febril o de infección grado 4 asociada a un ciclo de FADA DOCETAXEL. **Reacciones de hipersensibilidad:** pueden presentarse a los pocos minutos de iniciada la infusión, por lo que debe estar disponible la infraestructura para el tratamiento de hipotensión y broncospasmo. Premedicar (si no está contraindicado) con un corticosteroide oral antes del inicio de la infusión. **Reacciones cutáneas:** eritema localizado de las extremidades con edema seguido por descamación. En caso de toxicidad cutánea grave, ajustar de la dosis. **Retención de fluidos:** Se informó retención severa. Premedicar (si no está contraindicado) con un corticosteroide oral antes del inicio de la infusión, para disminuir su incidencia y severidad. El edema periférico por lo general comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a edema generalizado con un aumento promedio de peso de 2kg. El edema periférico puede tratarse con las medidas estándares, por ejemplo restricción de sal y diurético(s) oral(es). Controlar estrictamente a los pacientes con retención severa de fluidos. **Efectos neurológicos:** se observaron síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor que incluyó quemazón) en estudios realizados a pacientes con cáncer de mama metastásico, los que ocasionaron interrupción de tratamientos en algunos de los casos. También fueron informados eventos neuromotores, principalmente caracterizados por debilidad. Si se presentan estos síntomas se deberá ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, interrumpir el tratamiento. Se observaron raramente convulsiones o pérdida transitoria de la conciencia, a veces durante la infusión. **Astenia:** algunas de las pacientes con cáncer de mama metastásico se presentaron astenia severa, que llevó a la interrupción del tratamiento en muy pocos de los casos. Los síntomas de fatiga y debilidad pueden manifestarse durante un período que varía de unos pocos días hasta varias semanas. **Pacientes con deterioro hepático:** en pacientes tratados con Fada DOCETAXEL como monoterapia en dosis de 100mg/m² y que tienen los niveles séricos de transaminasas (SGOT y/o SGPT) $>1,5$ veces al LNS concomitantemente con niveles séricos de fosfatasa alcalina $>2,5$ veces al LNS, hay mayor riesgo de desarrollo de reacciones adversas severas, tales como muerte tóxica (que incluye sepsis y hemorragias gastrointestinales que pueden ser fatales), neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. En general, no debe administrarse Fada DOCETAXEL a estos pacientes, pero en caso que el médico lo decidiera la dosis recomendada es de 75mg/m². Los pacientes con niveles de bilirrubina sérica superior al LNS, y/o valores de SGOT y SGPT $>3,5$ veces el LNS concomitantemente con niveles séricos de fosfatasa alcalina >6 veces al LNS deben usar docetaxel sólo cuando está estrictamente indicado. **Toxicidad cardíaca:** puede observarse falla cardíaca en pacientes tratados con Fada DOCETAXEL en combinación con Trastuzumab, especialmente después de quimioterapia con Antraciclina (doxorubicina o epirubicina) moderada a severa que puede asociarse con muerte. Se sugiere que los pacientes a ser tratados con docetaxel combinado con Trastuzumab sean sometidos a evaluación cardíaca basal. Posteriormente la función cardíaca debe monitorearse regularmente (por ej., cada tres meses) para ayudar a identificar potenciales desarrollos de disfunción cardíaca. Por más detalles, ver prospecto de Trastuzumab. **Prevención de**



FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO



FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO


embarazo: implementar medidas contraceptivas durante y al menos por los tres meses posteriores al cese del tratamiento. **Pacientes ancianos:** la incidencia de anemia, infección, cambios ungueales, anorexia y pérdida de peso se observó con una tasa más alta entre los pacientes de 65 años de edad o mayores respecto de los pacientes más jóvenes. **Carcinogénesis:** No fue estudiado. Mutagenicidad: demostró ser mutagénico in Vitro en la prueba de micronúcleo y en la prueba de aberración cromosómica en las células CHO-K1, e in Vitro en la prueba de micronúcleo en el ratón, pero no indujo mutagénesis en la prueba de Ames o en los ensayos CHO/HGPRT de mutación genética. Estos resultados son consistentes con la actividad farmacológica del docetaxel. **Deterioro de la fertilidad:** los efectos adversos observados en testículos durante estudios de toxicidad en ratas sugieren que el docetaxel podría deteriorar la fertilidad masculina. **Uso pediátrico:** la seguridad y la eficacia de uso no fueron establecidas en pacientes pediátricos. **Empleo en insuficientes renales:** no existen recomendaciones especiales.

Embarazo y Lactancia:


Contraindicado (dado que puede causar daño fetal). Indicar a la mujer en edad fértil que durante el tratamiento es aconsejable evitar el embarazo y que -en caso de ocurrir- lo comunique inmediatamente al médico tratante. No se sabe si el docetaxel se excreta a través de la leche humana. Debido a la potencial aparición de reacciones adversas en lactantes, se debe suspender el amamantamiento en el período de tratamiento de docetaxel.

REACCIONES ADVERSAS:

Hematológicas, de hipersensibilidad, retención de fluidos, neurológicas: ver Precauciones. Cutáneas: reacciones reversibles (caracterizadas por rash, inclusive con erupciones localizadas y por lo general asociadas con prurito), principalmente en pies y/o manos, pero también en brazos, rostro o tórax. Las erupciones generalmente aparecieron dentro de la primera semana después de la infusión, se resolvieron antes de la siguiente infusión y no fueron inhabilitantes. Gastrointestinales: por lo general leves a moderadas (náuseas y/o vómitos y/o diarrea). También dolor abdominal, anorexia, trastornos del gusto y colitis isquémica. Cardiovasculares: raramente insuficiencia cardíaca, taquicardia sinusal, fibrilación atrial, disritmia, angina inestable, edema pulmonar e hipertensión. En escasas oportunidades puede presentarse falla cardíaca sintomática cuando los pacientes son tratados con Docetaxel más Trastuzumab. En el sitio de infusión: por lo general leves (hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento, sequedad de la piel, flebitis, extravasación o hinchazón de la vena). Tratamiento combinado con Docetaxel en cáncer gástrico puede presentarse: anemia, neutropenia, fiebre sin infección, trombocitopenia, infección, neutropenia febril, infección neutropénica, reacciones alérgicas, retención de fluidos, letargia, neuropatía sensitiva, neuropatía motora, mareos, alopecia, rash/prurito, alteraciones ungueales, descamación de la piel, náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis, diarrea, constipación, esofagitis, disfagia, odinofagia, dolor/cólicos gastrointestinales, arritmias, lagrimeo, alteraciones de la audición. Tratamiento combinado con Docetaxel en cáncer de cabeza y cuello, puede presentarse: neutropenia, anemia, trombocitopenia, infección, fiebre sin infección, infección neutropénica, neutropenia febril, alergia, retención de fluidos (edema, aumento de peso), letargia, síntomas neurosensoriales/neuromotores, mareos, alopecia, rash/prurito, piel seca, descamación, náuseas, estomatitis, diarrea, vómitos, anorexia, constipación; esofagitis, disfagia, odinofagia, dolor abdominal, cólicos gastrointestinales, pirosis, sangrado gastrointestinal, alteración en el gusto o del olfato, disritmias cardíacas, isquemia miocárdica, trastornos venosos, mialgias, lagrimeo, dolor oncológico, conjuntivitis, alteraciones de la audición, pérdida de peso. Otras: alopecia, artralgia, mialgia, dolor localizado, pero sin participación cardíaca o respiratoria, lagrimeo, leucemia mieloide aguda (en adyuvancia de cáncer de mama, por tratamiento con antraciclinas o ciclofosfamida, raramente fibrosis pulmonar y trastornos visuales transitorios [flashes, destellos luminicos ("flashing lights", por su descripción en inglés), escotoma]. Estos trastornos visuales generalmente ocurrieron durante la infusión de la droga y en asociación con reacciones de hipersensibilidad, pero revirtieron con la suspensión de la



FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO



FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4235



Página 8 de 9

ORIGINAL

FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO

infusión. Raramente fue informado lagrimeo con o sin conjuntivitis, por ej. casos de obstrucción del conducto lacrimal que provocaron excesivo goteo ocular.

Interacciones:

El metabolismo de Docetaxel puede verse modificado por la administración concomitante de drogas que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P-450 3A4 (por ej., Ciclosporina, Terfenadina, Ketoconazol, Eritromicina y Troleandomicina). Proceder con sumo cuidado en caso de administración concomitante. En el caso de combinación de Docetaxel/Doxorrubicina, puede desarrollarse un incremento del clearance de Docetaxel.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

No existe un antídoto conocido para el tratamiento de sobredosis de Fada Docetaxel. En caso de sobredosis se debe mantener al paciente en una unidad especializada donde se puedan monitorear las funciones vitales y administrar tratamiento de apoyo de ser necesario. Las complicaciones que se pueden observar por sobredosis incluyen: supresión de médula ósea; neurotoxicidad periférica y mucositis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS:

TELEFONO: (011)4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN:

Frasco Ampolla sin abrir: en su envase original; de 2 a 8°C, al abrigo de la luz.

El producto diluido se mantiene estable durante 8 horas refrigerado entre 2 y 8 °C, al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN:

FADA DOCETAXEL 20 MG: Envase conteniendo 1 frasco ampolla de solución concentrada de 20mg/0.5ml y un frasco – ampolla con 1.5 ml.

FADA DOCETAXEL 80 MG: Envase conteniendo 1 frasco ampolla de solución concentrada de 80mg/2ml y un frasco – ampolla con 6 ml.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

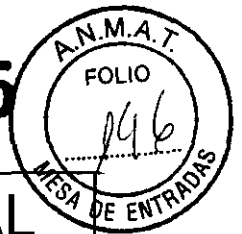
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Nazarre 3446 C.A.B.A

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
 APODERADO

FADA PHARMA S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



ORIGINAL

**FADA DOCETAXEL
(DOCETAXEL – SOLUCIÓN INYECTABLE)
PROYECTO DE PROSPECTO**

Certificado N° 50.229
Laboratorios Fada Pharma
Director Técnico: Sebastian Leandro
Tabaré 1641 –C.A.B.A- Rep. Argentina

Fecha de última revisión: ---/---/---

**FADA PHARMA S.A.
CLAUDIO COLOMBANO
APODERADO**

**FADA PHARMA S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749**