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

DISPOSICIÓN Nº 7091

BUENOS AIRES, 17 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017068-09-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MR PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

DISPOSICIÓN Nº 7091

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decreto 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 7091

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DOCETAXEL MR PHARMA y nombre/s genérico/s DOCETAXEL ANHIDRO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por MR PHARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

DISPOSICIÓN Nº 7091

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017068-09-9

DISPOSICIÓN Nº: 7091

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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

7091

Nombre comercial: DOCETAXEL MR PHARMA.

Nombre/s genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.).

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE.

Nombre Comercial: DOCETAXEL MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01CD02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, PARA QUIENES LA TERAPIA ANTERIOR NO HA DADO RESULTADO. DOCETAXEL PUEDE TAMBIÉN ESTAR

INDICADA EN COMBINACIÓN CON DOXORUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, TRASTOZUMAB O CAPECITABINE EN PACIENTES QUE NO HAYAN RECIBIDO AÚN NINGÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER O LUEGO DE HABER FALLADO ALGÚN OTRO TRATAMIENTO, DEPENDIENDO DEL TIPO DE CARCINOMA A TRATAR. CANCER DE PROSTATA CUANDO NO RESPONDE A TRATAMIENTO HORMONAL. DOCETAXEL ES USADO CON PREDNISONA O PREDNISOLONA. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: EN PACIENTES QUE NO RECIBIERON AÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO. CANCER DE CABEZA Y CUELLO: EN PACIENTES CON CANCER AVANZADO, DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO.

Concentración/es: 20 mg de DOCETAXEL ANHIDRO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 500 mg.

CADA FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: ETANOL 95 % 0.195 ml, AGUA PARA INYECTABLES 1.305 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTERAL (INFUSION IV).

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

VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA Y UN FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA Y UN FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE.

Nombre Comercial: DOCETAXEL MR PHARMA.

Clasificación ATC: LA01CD02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, PARA QUIENES LA TERAPIA ANTERIOR NO HA DADO RESULTADO. DOCETAXEL PUEDE TAMBIÉN ESTAR INDICADA EN COMBINACIÓN CON DOXORUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, TRASTOZUMAB O CAPECITABINE EN PACIENTES QUE NO HAYAN RECIBIDO AÚN NINGÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER O LUEGO DE HABER FALLADO ALGÚN OTRO TRATAMIENTO, DEPENDIENDO DEL TIPO DE CARCINOMA A TRATAR. CANCER DE PROSTATA CUANDO NO RESPONDE A TRATAMIENTO HORMONAL. DOCETAXEL ES USADO CON PREDNISONA O PREDNISOLONA.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: EN PACIENTES QUE NO RECIBIERON AÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO. CANCER DE CABEZA Y CUELLO: EN PACIENTES CON CANCER AVANZADO, DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 2 g.

CADA FRASCO AMPOLLA CON DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: ETANOL 95 % 0.780 ml, AGUA PARA INYECTABLES 5.220 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTERAL (INFUSION IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO. FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA Y 1 FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA Y 1 FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **7091**

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

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 7091

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

7091

FOLIO 904

PROYECTO DE PROSPECTO

DOCETAXEL MR PHARMA

DOCETAXEL 20 y 80 mg.

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de DOCETAXEL MR PHARMA 20 mg contiene:

Docetaxel anhidro	20,000 mg
Polisorbato 80	500,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para DOCETAXEL MR PHARMA 20 mg contiene:

Etanol 95 %	0,195 ml
Agua para inyectables	1,305 ml

Cada frasco ampolla de DOCETAXEL MR PHARMA 80 mg contiene:

Docetaxel anhidro	80,000 mg
Polisorbato 80	2,0 g

Cada frasco ampolla de diluyente para DOCETAXEL MR PHARMA 80 mg contiene:

Etanol 95%	0,780 ml
Agua para inyectables	5,220 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

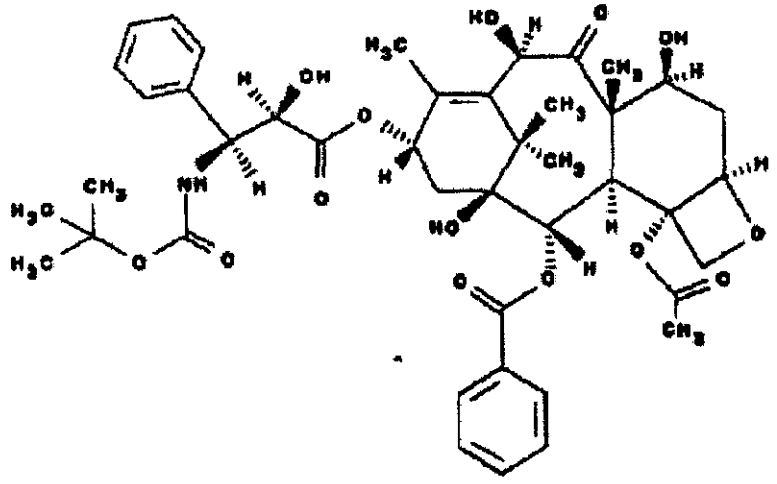
Docetaxel es un agente semisintético perteneciente a la familia de los taxoides con actividad antineoplásica.

Clasificacion ATC: L01CD 02

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12239 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente

Formula estructural y molecular:



C43H53NO14

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, para quienes la terapia anterior no ha dado resultado. Docetaxel puede también estar indicado en combinación con doxorubicina, ciclofosfamida, trastozumab o capecitabine en pacientes que no hayan recibido aún ningún tratamiento para el cáncer o luego de haber fallado algún otro tratamiento, dependiendo del tipo de carcinoma a tratar.

Cáncer de próstata cuando no responde a tratamiento hormonal. Docetaxel es usado con prednisona o prednisolona

Adenocarcinoma gástrico: en pacientes que no recibieron aún tratamiento para el cáncer, docetaxel está indicado con cisplatino y 5 Fluorouracilo.

Cancer de cabeza y cuello: en pacientes con cáncer avanzado, docetaxel está indicado con cisplatino y 5 Fluorouracilo

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12330 - MP 14.767

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

FOLIO 906

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacocinética:

Los parámetros farmacocinéticos del docetaxel fueron evaluados en pacientes con cáncer, después de la administración de dosis entre 20 a 115 mg/m^2.

La cinética del docetaxel es independiente de la dosis y responde a un modelo farmacocinético de tres compartimentos, con las siguientes vidas medias de $T_{1/2\alpha}$: 4 minutos, $T_{1/2\beta}$; 36 minutos y $T_{1/2\gamma}$ 11,1 horas.

La rápida declinación inicial representa la distribución en el compartimento periférico.

La fase posterior se debe en parte a una afluencia lenta de la droga desde el compartimento periférico.

Los valores promedio para el clearance corporal total y volumen de distribución en el estado estacionario han sido respectivamente de 21 L/h/m^2 y 113 L/h/ m^2.

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

La eliminación con función hepática normal se realiza por vía fecal en un 75%.

Menos del 8% de docetaxel es eliminado sin cambio dentro de las 48 horas de la administración.

Por vía renal se elimina aproximadamente el 6% de la droga.

Se ha observado una disminución del 27 % en promedio del clearance en pacientes con insuficiencia hépatica entre moderada y leve (valores de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa mayor o igual a 1,5 veces el límite superior normal y valores de fosfatasa alcalina mayor o igual a 2,5 veces el límite superior normal).

La biotransformación del docetaxel es hepática.

Más del 92 % de docetaxel es metabolizado antes de las 48 horas en un metabolito mayor y tres metabolitos menores.

Por los estudios in vitro resulta probable que las isoenzimas de la subfamilia del citocromo P450 3A4 se hallen involucradas en el metabolismo del docetaxel.

El docetaxel se liga a las proteínas plasmáticas en una proporción mayor al 95 %.

La presencia de dexametasona no afecta esta unión.

Farmacodinamia:

-El docetaxel es un agente antimicrotúbulo.

-Actúa mediante la disociación de la red de microtúbulos a nivel celular esencial para la función mitótica y de interfase celular.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Adolfo D. Gregorio
Director Técnico
M.N. 18330 - M.P. 14.747

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Biz
Presidente

FOLIO 007

-Estimula la unión de la tubulina en microtúbulos estables inhibiendo su depolimerización.

-El docetaxel se fija a la tubulina libre disminuyendo la concentración intracelular crítica de la tubulina.

-La polimerización estimulada de los microtúbulos produce un conjunto de microtúbulos sin función normal y la estabilización de microtúbulos lo que resulta en inhibición de la mitosis a nivel celular.

-La estabilidad lograda inhibe la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, fenómeno esencial de las funciones vitales de las células en el curso de la interfase y la mitosis.

-La fijación de docetaxel a los túbulos no altera el número de protofilamentos en esos microtúbulos, rasgo que lo diferencia de la mayoría de los venenos del huso que se emplean clínicamente en la actualidad.

-En estudios in vitro se encontró que el docetaxel es citotóxico para diversas líneas celulares tumorales murinas y humanas como también sobre células tumorales humanas recién extirpadas.

-El docetaxel se ha revelado activo sobre numerosas líneas celulares sobreexpresando la p-glicoproteína que codifica el gen resistente a múltiples drogas.

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de Docetaxel es de 80-100 mg/m^2 administrada por infusión intravenosa en una hora cada tres semanas.

Para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluídos se debe pretratar a todos los pacientes con corticoides 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 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 metastático hormono refractario (que incluye el uso concomitante de prednisona), el régimen de medicación recomendado consiste en la administración de 8 mg de dexametasona, 12, 3 y 1 hora antes de la infusión de Docetaxel .

Basados en los estudios actuales no existen instrucciones especiales para el uso en pacientes geriátricos.

M.R. PHARMA S.A.
Marcelo Adrián Di Gregorio
Director Técnico
M.N. [illegible] - M.P. [illegible]

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Cáncer de mama

En pacientes tratadas por cáncer de mama, se recomienda administrar una dosis de 80 – 100 mg/m^2 de docetaxel como infusión durante 1 hora cada tres semanas. En tratamiento de primera línea, se recomienda administrar docetaxel 75 mg/m^2 en terapia combinada con doxorrubicina (50 mg/m^2).

En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m^2, administrada 1 hora después de 50 mg/m^2 de doxorrubicina y 500 mg/m^2 de ciclofosfamida cada tres semanas, durante 6 ciclos. Como profilaxis se puede utilizar G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos-Growth Colony Stimulating Factor) para mitigar el riesgo de neutropenia febril (Ver ajuste de dosis).

Cáncer de próstata

En pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono refractario se recomienda administrar 75 mg/m^2 de docetaxel, en una hora, cada tres semanas. Permanentemente se deben coadministrar 5 mg (por vía oral) de prednisona dos veces por día en forma continuada.

Adenocarcinoma gástrico

En pacientes con adenocarcinoma gástrico la dosis recomendada es de 75 mg/m^2 de docetaxel, en una hora, seguida de 75 mg/m^2 de cisplatino, de 1 a 3 horas de infusión (ambos en 1 solo día), seguido de fluorouracilo 750 mg/m^2 por día, en 24 horas continuas de perfusión durante 5 días, comenzando al final de la infusión de cisplatino. El tratamiento se debe repetir cada tres semanas. Los pacientes deben recibir pre-medicación con antieméticos e hidratación adecuada para el cisplatino (Ver ajuste de la dosis).

Cáncer de cabeza y cuello

La dosis recomendada es 75 mg/m^2 de docetaxel, intravenosa, durante 1 hora el primer día, seguida de cisplatino 75 mg/m2 y seguido de una infusión intravenosa continua de fluorouracilo 750 mg/m^2 por día, durante 5 días.

Este régimen debe ser administrado cada tres semanas durante 4 ciclos.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Adel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12246 - M.P. 14217

M.R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente

Para las modificaciones de dosis de cisplatino y Fluorouracilo, ver los prospectos correspondientes.

Ajuste de dosis

Pacientes con neutropenia, reacciones cutáneas o neuropatía periférica.

Como ocurre con muchas otras drogas quimioterápicas un cuidadoso monitoreo de los recuentos de neutrófilos constituye un requisito esencial para el tratamiento con Docetaxel .

El docetaxel no debe administrarse hasta que el recuento de neutrófilos sea de por lo menos 1500 células/mm^3 y el de plaquetas de 100000 células/mm^3.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Preparación del paciente:

Todos los pacientes que deban ser tratados con docetaxel deberán ser premedicados para evitar reacciones de hipersensibilidad severa y retención de líquidos.

La premedicación recomendada consiste solamente de corticoides orales, tales como 16 mg de dexametasona por vía oral durante 3 días comenzando un día antes de cada administración del docetaxel.

Precauciones a tomar durante la preparación.

Docetaxel es un producto antineoplásico citotóxico y como tal debe ser manipulado con precaución.

Se recomienda el uso de guantes de goma durante toda la manipulación.

Si la solución de docetaxel accidentalmente toma contacto con la piel, la zona debe ser inmediatamente lavada con agua y jabón.

Si el contacto accidental es con membranas mucosas las mismas deben ser enjuagadas con abundante agua.

Deberá evitarse el contacto del docetaxel con equipos de cloruro de polivinilo (PVC) con el objeto de evitar que el plastificador DEHP (di-(2-etilhexil) ftalato del PVC se desprenda y se ponga en contacto con el paciente.

Para evitar el contacto del paciente con el mencionado plastificador la solución de docetaxel, una vez diluida debe guardarse en recipientes de vidrio o polipropileno.

Preparación del Docetaxel previa a su administración:

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 13338 - M.P. 14.747

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Docetaxel deberá ser diluido dos veces antes de la administración. Seguir las instrucciones de preparación que se detallan a continuación.

Como ocurre con todos los productos parenterales, las soluciones de docetaxel "Dilución Inicial" y "Dilución para infusión" deberán inspeccionarse antes de su uso. Descartar toda solución que contenga algún precipitado.

1. **Preparación de la Dilución Inicial:**

Retirar del refrigerador la cantidad adecuada de frascos ampolla con el concentrado de Docetaxel y el diluyente.

Dejar reposar a temperatura ambiente durante cinco minutos.

A cada frasco ampolla de concentrado agregar en forma aséptica el contenido del diluyente correspondiente tomado con una aguja adecuada del respectivo frasco ampolla de diluyente.

Mezclar la primera solución diluida con inversiones repetidas durante varios segundos. No agitar.

Verificar que la solución obtenida sea clara y límpida (la formación de espuma es normal en razón de la presencia del polisorbato 80).

La solución de la premezcla tiene una concentración de 10 mg de Docetaxel.

2. **Preparación de la Dilución para infusión:**

Se puede requerir más de un frasco premezclado para obtener la dosis requerida a administrar al paciente.

Transferir en forma aséptica con una jeringa graduada la cantidad de solución premezclada a un frasco o bolsa para perfusión conteniendo 250 ml de solución glucosada al 5% o de solución al 0,9% de cloruro de sodio.

La concentración final de la solución deberá estar comprendida entre 0,3 a 0,9 mg de docetaxel por ml.

Si se requiriera una dosis superior a 200 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor del vector de infusión de manera de que la concentración no sobrepase el valor de 0,74 mg de docetaxel por ml.

Mezclar manualmente el contenido del frasco o bolsa para perfusión por rotación y controlar que la solución sea clara y límpida.

La administración del fármaco por perfusión deberá realizarse tan pronto sea posible en un período de una hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

M.K. PHARMA S.A.
Martín Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 4339 - M.P. 14.187

M.K. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Pres. de PV

Todos los materiales utilizados para la reconstitución y administración del docetaxel deben eliminarse, esto deberá hacerse de acuerdo a los procedimientos vigentes para desechos citostáticos.

Precauciones para la administración:

La administración del docetaxel debe realizarse por vía endovenosa.

Es rigurosamente importante que la aguja o catéter se coloque adecuadamente antes que se inyecte el docetaxel.

La dispersión al tejido circundante durante la administración puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local y/o tromboflebitis.

Si ocurre extravasación se debe discontinuar la inyección inmediatamente y cualquier porción remanente debe introducirse en otra vena.

La administración de la solución para perfusión deberá realizarse tan pronto sea posible en un período de una hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

Estabilidad:

La solución concentrada de docetaxel en su envase original es estable hasta la fecha de vencimiento mantenida entre 2°C y 8°C y al abrigo de la luz brillante.

La solución premezclada de la forma indicada es física y químicamente estable por un lapso no mayor de 8 horas mantenida a temperatura ambiente o en refrigerador y protegida de la luz brillante.

La administración de la solución para perfusión deberá realizarse tan pronto sea posible en un período de una hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

CONTRAINDICACIONES

El tratamiento con docetaxel está contraindicado en los pacientes con historia de una severa hipersensibilidad al docetaxel o a otros compuestos formulados con polisorbato 80.

No debe ser administrado en pacientes con neutropenia menor de 1500 células/mm^3.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave Y en pacientes embarazadas o en período de lactancia.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel De Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Rico
Presidente

ADVERTENCIAS

El docetaxel debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia oncológica.

Deberá ser posible el control apropiado de las complicaciones para lo cual se deberá disponer de instalaciones adecuadas para su diagnóstico y tratamiento.

No se deberá aplicar la terapia con docetaxel en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave al docetaxel o a otras drogas formuladas con polisorbato 80.

El evento adverso más frecuente es la neutropenia. Los nadires ocurren dentro de los 7 días promedio.

Durante el tratamiento con docetaxel se deben realizar monitoreos frecuentes de recuento sanguíneo.

No se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel hasta que los neutrófilos regresen a un nivel de 1500 células/mm^3.

El docetaxel deberá ser administrado diluido en infusión intravenosa.

Los pacientes deberán ser pretratados como se indicó en forma de administración.

En casos de pacientes que presenten reacciones de severa hipersensibilidad, caracterizadas por hipotensión, broncoespasmo, sarpullido o eritema generalizado, la perfusión con docetaxel deberá ser discontinuada inmediatamente, y a esos pacientes no deberá administrarse docetaxel nuevamente.

Los síntomas severos se resuelven posteriormente a la discontinuidad de la perfusión y con una terapia adecuada.

Reacciones de hipersensibilidad

En particular durante la primera y segunda infusión, controlar estrictamente a los pacientes debido a posibles reacciones de hipersensibilidad. Hubo reacciones graves de hipersensibilidad, caracterizadas por hipotensión y/o broncoespasmo o erupción/eritema generalizado, en un 2,2% de 92 pacientes que recibieron medicación previa con corticoesteroides durante 3 días. Se informaron reacciones de hipersensibilidad, que hicieron necesaria la interrupción de las infusiones; en 5 de 1260 pacientes (con diversos tipos de tumores) que no recibieron premedicación, pero no se debió interrumpir el tratamiento por reacciones de hipersensibilidad en ninguno de los 92 pacientes que sí recibieron tratamiento previo con corticoesteroides durante 3 días. Los pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad severa no deberán ser re-expuestos a docetaxel.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Adrián Di Gregorio
Director Técnico
Farmacéutico - M.P. 14.787

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Efectos hematológicos

Se observa neutropenia (< 2000 neutrófilos/mm^3) virtualmente en todos los pacientes que reciben 80-100 mg/m^2 y ocurre neutropenia grado 4 (<500 células/mm^3) en el 85% de los pacientes que reciben 100 mg/m^2 y en el 75% de los pacientes que reciben 80 mg/m^2. Por lo tanto, es esencial el frecuente recuento sanguíneo para considerar el ajuste de la dosis. No administrar a pacientes con neutrófilos <1500 células/mm^3.

Se registró neutropenia febril en alrededor del 12% de los pacientes que recibían 100 mg/m^2, pero fue muy poco frecuente con dosis de 80 mg/m^2. Las neutropenias, las infecciones y reacciones febriles, y las proporciones de muerte séptica para los distintos regímenes están asociadas con las dosis.

Tres pacientes con cáncer de mama y con deterioro severo de la función hepática (bilirrubina >1,7 veces al LNS) desarrollaron sangrado gastrointestinal fatal asociado con trombocitopenia (inducida por la droga) grave.

Daño Hepático

Docetaxel no debería ser administrado a pacientes con bilirrubina mayor al límite normal (ULN) o pacientes con SGOT y/o SGPT > 1.5 x ULN concomitante con fosfatasa alcalina > 2.5 ULN. Pacientes con elevaciones de bilirrubina o anormalidades de transaminasas concurrentes con elevaciones de fosfatasa alcalina poseen un riesgo incrementado de desarrollar neutropenia grado 4, neutropenia febril, infeciones trombocitopenia severa, estomatitis severa, toxicidad dérmica y muerte.

Los valores de Bilurrubina, SGOT o SGPT y fosfatasa alcalina deberian ser obtenidos y evaluados antes de cada ciclo.

Retención de fluidos

Severa retención de fluidos ocurre in 6.5 % de los pacientes a pesar de un regimen de premedicación con dexametasona. Este es caracterizado por uno ó más de los siguientes eventos: edema periférico, edema generalizado, derrame pleural (que requiere urgente drenaje), disnea de reposo o pronunciada distensión abdominal. (Ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS)

Leucemia mieloide aguda

PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Leucemia mieloide aguda ha sido desarrollada en pacientes tratados con antraciclinas y/o ciclofosfamida, incluidas en la terapia coadyuvante del tratamiento para el cáncer de mama. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

Embarazo

Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas y en conejos con dosis > 0.3 y 0.03 MG/kg/día, respectivamente (aproximadamente 1/50 y 1/300 de la dosis máxima recomendada en humanos) administrada durante el período de organogénesis, han demostrado que el docetaxel es embriotóxico y fetotóxico (caracterizado por mortalidad intrauterina, aumento de la resorción, reducción del peso fetal, osificacion fetal y retraso). Las dosis indicadas anteriormente también causaron toxicidad materna.

No se dispone de estudios suficientes en mujeres embarazadas, utilizando docetaxel.

Si el docetaxel se debe utilizar durante el embarazo, o la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe informar sobre los peligros potenciales para el feto o el riesgo potencial de perdida del embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas sobre los posibles riegos.

PRECAUCIONES:

Generales

Los pacientes que responden al tratamiento pueden no sentir una mejoría en su estado funcional, pero sí pueden experimentar un empeoramiento de este. No se estableció la relación entre los cambios en el estado funcional, la respuesta a la terapia y los efectos colaterales asociados al tratamiento.

Efectos hematológicos

Para controlar la aparición de mielotoxicidad se recomienda efectuar recuentos frecuentes de células de sangre periférica en todos los pacientes. No deberán ser tratados nuevamente con ciclos subsiguientes de docetaxel hasta tanto no hayan recuperado un nivel de neutrófilos >1500 células/mm^3 y un nivel de plaquetas >100.000 células/mm^3.

Se recomienda una disminución del 25% en la dosis de docetaxel durante ciclos subsiguientes después de neutropenia severa (<500 células/mm^3) de 7 ó más días de duración, de neutropenia febril o de una infección grado 4 asociada a un ciclo de docetaxel.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Adel Di Gregorio
Director Técnico

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Riga
Presidente

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 broncoespasmo. Si ocurrieran reacciones menores, tales como enrojecimiento o reacciones cutáneas localizadas, no es necesario interrumpir la terapia. Sin embargo, ante la aparición de reacciones graves como hipotensión, broncoespasmo o eritema generalizado se debe discontinuar inmediatamente la terapia.

Todos los pacientes, antes del inicio de la infusión de docetaxel, deben estar premedicados (si no está contraindicado) con un corticoesteroide oral.

Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad grave no deben volver a tratarse con docetaxel

Reacciones cutánea

Se observó eritema localizado de las extremidades con edema seguido por descamación. En caso de toxicidad cutánea grave, se recomienda un ajuste de la dosis.

En pacientes con cáncer de mama metastásico, el porcentaje de interrupción del tratamiento debido a toxicidad cutánea fue del 1,6% (15/965). No se observó toxicidad cutánea grave y ningún paciente interrumpió docetaxel debido a toxicidad cutánea entre 92 pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento previo con corticoesteroides durante 3 días.

Retención de líquidos

Se informó retención severa de líquidos por tratamiento con docetaxel. Los pacientes deben ser premedicados (salvo que esté contraindicado) con corticoesteroides orales antes de cada administración para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluidos.

Controlar cuidadosamente desde la primera dosis a los pacientes con derrames preexistentes debido a una posible exacerbación de éstos. Controlar estrictamente a los pacientes con retención severa de fluidos (por ej., con derrame pleural o pericárdico, ascitis). Cuando hay retención de fluidos, el edema periférico por lo general comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a edema generalizado con un aumento promedio de peso de 2 kg.

M.R. PHARMA S.A.
Marcel Adel Di Gregorio
Director Técnico

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Los pacientes que desarrollan edema periférico pueden ser tratados con medidas estándares (ej. Diuréticos, restricción de sal)

Efectos neurológicos

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave es poco frecuente y requiere una reducción de la dosis.

Se observaron síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor) en un 5,5% (53/965) de las pacientes con cáncer de mama metastásico, los que ocasionaron interrupción de tratamientos en un 6,1% de los casos. Si se presentan estos síntomas se deberá ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, el tratamiento debe interrumpirse. De los pacientes que experimentaron neurotoxicidad en los ensayos clínicos y de los cuales se disponía de la información del seguimiento hasta la completa resolución del evento, se informó de la reversión espontánea de los síntomas en un período promedio de 9 semanas desde el comienzo (rango: 0 a 106 semanas). En un 4,4% (42/965) se observó neuropatía motora periférica severa, principalmente manifestada en forma de debilidad de las extremidades distales.

Astenia

En el 14,9% (144/965) de las pacientes con cáncer de mama metastásico se informó astenia severa, que llevó a la interrupción del tratamiento sólo en el 1,8% de los casos. Los síntomas de fatiga y debilidad pueden manifestarse durante un período que varía de unos pocos días hasta varias semanas y pueden estar asociados con el deterioro del estado funcional en pacientes con enfermedad progresiva.

Pruebas de laboratorio

Durante la administración de docetaxel pueden obtenerse valores alterados en los siguientes tests de laboratorio:

- Pueden obtenerse valores mayores en las siguientes determinaciones:

-Determinación de alanina aminotransferasa.

-Determinación de fosfatasa alcalina.

-Determinación de aspartato aminotransferasa.

-Concentración de bilirrubina.

- Pueden obtenerse valores menores en las siguientes determinaciones:

-Determinacion de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.P. 14.787

PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Rios

En base a la significancia clínica se requiere previo a la iniciación del tratamiento con docetaxel la observación del paciente y el monitoreo posterior de los siguientes parámetros:

-Recuento de la fórmula sanguínea.

-Enzimas hepáticas.

-Monitoreo de los signos vitales.

Interacciones debidas al empleo de otras sustancias

La interacción del docetaxel con otras drogas no ha sido formalmente estudiada.

Estudios in vitro demuestran que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por la citocromo P450 3A4 tales como: ciclosporina, eritromicina, ketoconazol, terfenadrina, troleandomicina.

Se deberá proceder con sumo cuidado en caso de administración concomitante de estas drogas en pacientes que reciben docetaxel dado que hay potencialidad de interacción significativa.

El docetaxel está ampliamente ligado a proteínas. Los estudios de interacción in vitro con drogas fuertemente ligadas a proteínas (como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxasol y valproato sódico) no mostraron que fuera afectada la unión de docetaxel a proteínas. Además, la dexametasona tampoco afectó la unión a proteínas de docetaxel. El docetaxel no influyó sobre la unión de digitoxina. En el caso de combinación de docetaxel/doxorrubicina, se incrementó el clearance del docetaxel.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad.

El potencial carcinogénico de docetaxel no fue estudiado.

En el ensayo de aberración cromosómica in vitro en células chinesse hámster ovario-KI y en la prueba de micronúcleo in vivo en ratones, se ha demostrado que el docetaxel es mutagénico.

Sin embargo no indujo mutagénesis en la prueba de Ames o en el ensayo de mutación de gen CHO/HGPRT.

...H. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Apoderado Técnico
M.P. 14.787

...H. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

En estudios en ratas y en perros demostraron que el docetaxel puede producir atrofia testicular o degeneración alterando la fertilidad en el hombre.

Embarazo

No se conocen estudios adecuados y bien controlados en humanos durante el embarazo.

En general se recomienda la contracepción durante el tratamiento con medicamentos citotóxicos.

El docetaxel puede provocar daño fetal si se lo administra a humanos durante el embarazo.

No se observaron efectos teratogénicos con la administración de docetaxel en ratas o conejos, sin embargo esos estudios demostraron que el docetaxel es embriofetotóxico, caracterizado por mortalidad intrauterina, peso fetal reducido y demoras en la osificación.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para que eviten el embarazo durante el tratamiento.

De producirse el embarazo la paciente debe ser informada de los potenciales riesgos.

Trabajo de parto y alumbramiento

No se conoce el efecto del docetaxel durante el trabajo de parto y alumbramiento.

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

No se conoce si el docetaxel se excreta por la leche humana.

Al no existir pruebas concluyentes y en consideración que existe el riesgo que el fármaco pase a la leche materna, siendo un serio riesgo potencial para el niño, no debe administrarse durante la lactancia.

Debido a la potencial aparición de reacciones adversas en lactantes, se debe suspender el amamantamiento en el período de tratamiento con docetaxel

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de docetaxel no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 16 años.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel M. Gregorio
Director Técnico

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Empleo en geriatría

No se han realizado estudios apropiados que relacionen el empleo del docetaxel con la edad.

No se han documentado problemas específicos en pacientes geriátricos.

En los pacientes ancianos se recomienda administrar el producto con precaución, y con un monitoreo permanente hasta adquirir una experiencia más profunda.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

En consideración a que existe una experiencia limitada en estos casos y que el metabolismo de la droga puede ser alterado en el caso de insuficiencia hepática y la excreción puede ser alterada, se deberá considerar el riesgo beneficio para administrar la droga en estos pacientes, en el caso de insuficiencia hepática leve.

En los casos de insuficiencia hepática grave está contraindicado.

REACCIONES ADVERSAS

Las principales manifestaciones adversas debidas a la administración del docetaxel son:

Hematológicas

La reacción adversa más frecuente asociada con docetaxel es la neutropenia, de carácter reversible y no acumulativo.

El tiempo promedio hasta el nadir es de 7 días y la duración de la neutropenia grave (menos de 500 células/mm^3) es de 7 días.

Se han reportado estudios donde se observó una neutropenia grave en el 75 % de los pacientes tratados.

Se observó fiebre asociada con la neutropenia.

Se reportaron procesos infecciosos incluyendo sepsis y neumonía.

La trombocitopenia es menos frecuente que la neutropenia pero puede ser severa.

Se han reportado episodios hemorrágicos.

La anemia ocurre regularmente en casi todos los pacientes y en algunos casos puede ser severa (Hb menor 8 g/dl).

La incidencia y severidad de la anemia fue relacionada con el estado de la línea de base de la hemoglobina.

En estos casos se requiere el tratamiento correspondiente.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 15330 - M.P. 14.787

M.R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Apoderado

Hipersensibilidad

Aún con la premedicación indicada se han reportado casos de hipersensibilidad al docetaxel.

Estas reacciones generalmente se presentan en los cursos tempranos del tratamiento y dentro de la primera hora de la infusión no dependiendo de la dosis.

Las manifestaciones más frecuentes fueron rubor, sarpullido, con o sin prurito, opresión precordial, dolor de espalda, disnea, fiebre asociada a la medicación, escalofríos.

Se observaron reacciones graves caracterizadas por hipotensión, broncoespasmo, sarpullido o eritema generalizado a los pocos minutos de iniciar la perfusión con docetaxel.

Se reportaron síntomas graves en el 7 % de los pacientes, pero sólo en un 0,5 % se produjo la discontinuación del tratamiento.

Todas las reacciones de hipersensibilidad se resolvieron después de la discontinuación de la perfusión y con una terapia apropiada.

Los pacientes que han tenido una reacción severa de hipersensibilidad no deberán ser expuestos a un nuevo tratamiento con docetaxel.

Retención de líquidos

Se ha informado la retención de líquidos en un 47 % de pacientes tratados, incluyendo edema, y con menor frecuencia se informa sobre derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico y aumento de peso.

La retención de líquidos generalmente comienza en las extremidades inferiores y puede tornarse generalizada con un aumento promedio de peso de 2 kg.

La aparición de esta reacción ocurre generalmente después de cuatro ciclos de tratamiento o con una dosis acumulativa mayor o igual a 400 mg/m^2.

La acumulación de líquidos condujo a la discontuación del tratamiento en aproximadamente el 9% de los pacientes tratados después de haber recibido 13 ciclos de tratamiento y a una dosis promedio acumulada de 1300 mg/m^3.

En pacientes premedicados hasta 4 a 5 días con corticoides la incidencia de retención de líquidos fue del 33 % y de éstos un 2 % fue grave.

La retención de líquidos no fue acompañada por episodios agudos de deshidratación, oliguria o hipotensión, y se pudo revertir lentamente después de suspenderse el tratamiento con docetaxel.

M.R. PHARMA S.A.
Marcelo Adrián Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 13319 - M.P. 14.787

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Cutáneas

Se han observado reacciones cutáneas en un 64 % de los pacientes tratados con docetaxel.

Estas reacciones se caracterizaron por sarpullido, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en los pies y manos, pero también en los brazos, cara, o tórax. En algunos casos se asociaron con prurito.

Las erupciones generalmente ocurrieron dentro de la semana posterior a la perfusión con docetaxel y desaparecieron antes de la próxima perfusión, y no constituyeron un impedimento físico.

Con menor frecuencia se observaron síntomas severos como erupciones, seguidas por descamación.

Rara vez se produjo una interrupción del tratamiento con docetaxel ante estas reacciones.

Un 26 % de los pacientes experimentaron molestias en las uñas.

Estas reacciones se caracterizaron por hipo o hiperpigmentación y con menor frecuencia onicolisis y dolor.

Efectos neurologicos

En la terapia con docetaxel se reportaron síntomas neurosensoriales leves o moderados en aproximadamente el 48 % de los pacientes.

Estos síntomas están caracterizados por parestesias, disestesias, o dolor incluyendo sensación de ardor.

Se registraron pocos casos con reacciones graves.

Se informó sobre eventos neuromotrices en un 14 % de los pacientes, de estas reacciones un 4% fueron graves.

Gastrointestinales

Se reportaron episodios de nauseas, diarrea y vómitos, generalmente leves o moderadas durante la terapia con docetaxel.

En el 5 % de los casos denunciados, las reacciones gastrointestinales fueron graves.

Otros episodios reportados: anorexia, constipación, estomatitis, esofagitis, modificación del gusto.

Raramente se reportaron hemorragias intestinales.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12339 M.P. 14.167

M.R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Bros
Presidente

Cardiovasculares

Se han reportado casos de hipotensión en aproximadamente el 2.8 % de los pacientes tratados y de éstos un 1.2% necesitaron tratamiento.

Más raramente se reportaron eventos de: insuficiencia cardíaca, taquicardia auricular paroxística, fluter auricular, disritmia e hipertensión, edema pulmonar y angina inestable.

Hepáticas

En pacientes con función hepática normal previa, el tratamiento con docetaxel puede inducir según lo reportado, en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados, la elevación de la bilirrubina, el aumento de la fosfatasa alcalina, de la alanina transferasa, de la aspartato transferasa.

Artralgias / mialgias

Estos efectos consisten usualmente en dolor localizado en articulaciones y masas musculares de brazos y piernas.

En el caso de pacientes tratados con docetaxel se presentan en aproximadamente el 10 % de las artralgias y 22 % las mialgias de los casos tratados.

Los síntomas son considerados como leves a moderados.

Reacciones en el sitio de la inyección

Se observaron reacciones en el sitio de la perfusión que en general fueron leves.

Estas reacciones incluyeron sensibilidad de la piel como hiperpigmentación, inflamación, eritema local, sequedad de la piel o inflamación de la vena.

La perfusión endovenosa con "docetaxel puede producir flebitis.-

Con menor frecuencia se observó flebitis o extravasación.

Hasta el momento no se conoce un tratamiento específico para las reacciones de extravasación.

Otros efectos secundarios

La alopecia se presenta en casi todos los pacientes tratados con docetaxel aunque rara vez en forma grave.

Se han reportados eventos de astenia y mucositis.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.P. 14.747

M.R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

7091

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para perfusión y un frasco ampolla con el diluyente.

Docetaxel MR Pharma 80 mg Solución concentrada Inyectable.
Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para perfusión y un frasco ampolla con el diluyente.

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico
M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina
Rev. 09-2009

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

Leucemia mieloide aguda

Es sabido que se presenta leucemia mieloide aguda (LMA) relacionada al tratamiento en pacientes que reciben antraciclinas o ciclofosfamida, inclusive durante terapia adyuvante de cáncer de mama. La LMA se presenta con mayor frecuencia cuando estos fármacos se administran combinados con radioterapia. Hubo casos de LMA en el estudio clínico relativo al tratamiento adyuvante de cáncer de mama (TAX316). El riesgo acumulado a 5 años de desarrollar LMA relacionada al tratamiento en el estudio TAX316 fue 0,4% para los pacientes de la rama TAC y 0,1% para los de la FAC. El riesgo de aparición de LMA es comparable al observado para otros regímenes quimioterápicos adyuvantes que contienen la combinación de antraciclinas /ciclofosfamida.

SOBREDOSIFICACIÓN: No se conoce antídoto para la sobredosis de docetaxel.

Las manifestaciones primarias de la sobredosificación consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

El tratamiento en caso de sobredosis consiste en un tratamiento riguroso indicado a pacientes con los síntomas mencionados.

En caso de sobredosis debe mantenerse al paciente en una unidad especializada donde se puedan monitorear las funciones vitales y administrar el tratamiento de apoyo según sea necesario.

En casos raros de sobredosis reportados, los pacientes experimentaron una neutropenia grave, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesia leve, se recuperaron sin incidentes.

En caso de sobredosificación consultar los siguientes centros:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garraham: Tel.: (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRESENTACIONES:

Docetaxel MR Pharma 20 mg Solución concentrada Inyectable.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

7091

PROYECTO DE ROTULO

DOCETAXEL MR PAHARMA
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg.
INYECTABLE

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Contenido: Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para perfusión y un frasco ampolla con el diluyente.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de Docetaxel 20 mg concentrado contiene:

Docetaxel anhidro	20,000 mg
Polisorbato 80	500,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para Docetaxel 20 mg contiene:

Etanol 95 %	0,195 ml
Agua para inyectables	1,305 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía administrasión: infusión IV (diluir antes de administrar)

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSÉRVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE .

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente

7091

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado Nº

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

M.R PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M.R PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

7091

PROYECTO DE ROTULO

DOCETAXEL MR PAHARMA
DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg.
INYECTABLE

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Contenido: Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para perfusión y un frasco ampolla con el diluyente.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de Docetaxel 80 mg concentrado contiene:

Docetaxel anhidro	80,000 mg
Polisorbato 80	2,00 g

Cada frasco ampolla de diluyente para Docetaxel 80 mg contiene:

Etanol 95%	0,780 ml
Agua para inyectables	5,220 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía administrasión: infusión IV (diluir antes de administrar)

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSÉRVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel De Gregorio
Director Técnico

M.R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Apoderado

7091

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A - Estados Unidos 5105, localidad El Triángulo, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires. Argentina

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio

M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente

70911

FOLIO 929

PROYECTO DE ETIQUETA

DOCETAXEL MR PAHARMA
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg.
INYECTABLE

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla de Docetaxel 20 mg concentrado contiene:

Docetaxel anhidro	20,000 mg
Polisorbato 80	500,000 mg

Vía administrasión: infusión IV (diluir antes de administrar)

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSÉRVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE .

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico
M.R Pharma S.A -

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Ríos
Presidente

7091

FOLIO 96

PROYECTO DE ETIQUETA

DOCETAXEL MR PAHARMA

DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg.

INYECTABLE

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla de Docetaxel 80 mg concentrado contiene:

Docetaxel anhidro	80,000 mg
Polisorbato 80	2,00 g

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía administrasión: infusión IV (diluir antes de administrar)

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSÉRVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE .

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

M.R Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M.R. PHARMA S.A.

Jonathan Martinez Rios
Presidente

7091

FOLIO

PROYECTO DE ETIQUETA

SOLVENTE DE DILUCION PARA DOCETAXEL MR PHARMA 20 mg

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla de diluyente para Docetaxel 20 mg contiene:

Etanol 95 %	0,195 ml
Agua para inyectables	1,305 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSÉRVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°
Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico
M.R Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

M. R. PHARMA S.A.
Sebastian Martinez Rios
Presidente

7091

PROYECTO DE ETIQUETA

SOLVENTE DE DILUCION PARA DOCETAXEL MR PHARMA 80 mg

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Cada frasco ampolla de diluyente para Docetaxel 80 mg contiene:

Etanol 95%	0,780 ml
Agua para inyectables	5,220 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote: **Fecha de vencimiento:**

CONSÉRVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ BRILLANTE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico
M.R Pharma S.A

M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico

PHARMA S.A.
Sebastián Martínez Rios

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017068-09-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7091, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por MR PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DOCETAXEL MR PHARMA.

Nombre/s genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO, PARTIDO DE LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS QUALITY PHARMA S.A.).

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

Forma farmacéutica: INYECTABLE.

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

Nombre Comercial: DOCETAXEL MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01CD02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, PARA QUIENES LA TERAPIA ANTERIOR NO HA DADO RESULTADO. DOCETAXEL PUEDE TAMBIÉN ESTAR INDICADA EN COMBINACIÓN CON DOXORUBICINA, CICLOFOSFAMIDA, TRASTOZUMAB O CAPECITABINE EN PACIENTES QUE NO HAYAN RECIBIDO AÚN NINGÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER O LUEGO DE HABER FALLADO ALGÚN OTRO TRATAMIENTO, DEPENDIENDO DEL TIPO DE CARCINOMA A TRATAR. CANCER DE PROSTATA CUANDO NO RESPONDE A TRATAMIENTO HORMONAL. DOCETAXEL ES USADO CON PREDNISONA O PREDNISOLONA. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: EN PACIENTES QUE NO RECIBIERON AÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO. CANCER DE CABEZA Y CUELLO: EN PACIENTES CON CANCER AVANZADO, DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO.

Concentración/es: 20 mg de DOCETAXEL ANHIDRO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 500 mg.

CADA FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: ETANOL 95 % 0.195 ml, AGUA PARA INYECTABLES 1.305 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTERAL (INFUSION IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO. FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA Y UN FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA Y UN FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: INYECTABLE.

Nombre Comercial: DOCETAXEL MR PHARMA.

Clasificación ATC: LA01CD02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, PARA QUIENES LA TERAPIA ANTERIOR NO HA DADO RESULTADO. DOCETAXEL PUEDE TAMBIÉN ESTAR INDICADA EN COMBINACIÓN CON DOXORUBICINA, CICLOFOSFAMIDA,

TRASTOZUMAB O CAPECITABINE EN PACIENTES QUE NO HAYAN RECIBIDO AÚN NINGÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER O LUEGO DE HABER FALLADO ALGÚN OTRO TRATAMIENTO, DEPENDIENDO DEL TIPO DE CARCINOMA A TRATAR. CANCER DE PROSTATA CUANDO NO RESPONDE A TRATAMIENTO HORMONAL. DOCETAXEL ES USADO CON PREDNISONA O PREDNISOLONA. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: EN PACIENTES QUE NO RECIBIERON AÚN TRATAMIENTO PARA EL CANCER DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO. CANCER DE CABEZA Y CUELLO: EN PACIENTES CON CANCER AVANZADO, DOCETAXEL ESTÁ INDICADO CON CISPLATINO Y 5 FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 2 g.

CADA FRASCO AMPOLLA CON DILUYENTE CONTIENE:

Excipientes: ETANOL 95 % 0.780 ml, AGUA PARA INYECTABLES 5.220 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: PARENTERAL (INFUSION IV).

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO AMBAR TIPO I CON TAPON DE CAUCHO BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO. FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE ALUMINIO Y TAPA FLIP OFF.

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

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA Y 1 FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA Y 1 FRASCO AMPOLLA DE DILUYENTE.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; DESDE: 2°C. HASTA: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado Nº 56476, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 17 OCT 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 7091

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