



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

DISPOSICIÓN N°

4938

BUENOS AIRES, **30 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021523-09-3 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. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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

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.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4938

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

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

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

4938

especialidad medicinal de nombre comercial FLUOROURACILO MR PHARMA y nombre/s genérico/s FLUOROURACILO, 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 - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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.



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

DISPOSICIÓN N°


4938

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-021523-09-3

DISPOSICIÓN N°:

4938


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4938

Nombre comercial: FLUOROURACILO MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: FLUOROURACILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510 SAN JUSTO, BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FLUOROURACILO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01BC02.

Indicación/es autorizada/s: tratamiento del carcinoma colorectal postquirurgico como quimioterapia adyuvante o en enfermedad avanzada y en asociación con otras drogas, adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva. Carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago.

Concentración/es: 250 MG de 5 - FLUOROURACILO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

4938

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5 - FLUOROURACILO 250 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=8.9, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.
5 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10 AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10
AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: FLUOROURACILO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01BC02.

Indicación/es autorizada/s: tratamiento del carcinoma colorectal postquirurgico como



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

4938

quimioterapia adyuvante o en enfermedad avanzada y en asociación con otras drogas, adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva. Carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago.

Concentración/es: 500 MG de 5 - FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5 - FLUOROURACILO 500 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=8.9, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 10 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10 AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10 AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4938

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

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

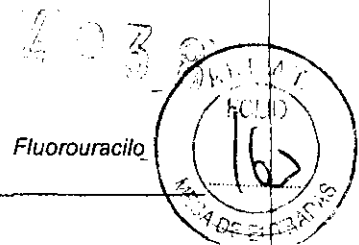
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4938

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CHIALE'.

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUOROURACILO MR PHARMA

FLUOROURACILO

Inyectable 250 y 500 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

FÓRMULA

Fluorouracilo MR Pharma Inyectable 250 mg

Cada frasco- ampolla / ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	250,00 mg
Hidróxido de sodio csp	pH 8,9
Agua para inyectables csp	5,0 ml

Fluorouracilo MR Pharma Inyectable 500 mg

Cada frasco- ampolla / ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	500,00 mg
Hidróxido de sodio	csp pH 8,9
Agua para inyectables csp	10,0 ml

INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma colorectal postquirúrgico como quimioterapia adyuvante o en enfermedad avanzada y en asociación con otras drogas, adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva, carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12219 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938

Fluorouracilo



El 5-Fluorouracilo es un antimetabolito antineoplásico. Es una pirimidina fluorada estructuralmente similar al uracilo. El mecanismo preciso (o mecanismos) de acción del Fluorouracilo no se han determinado, pero se cree que la droga funciona como un antimetabolito al menos en tres diferentes modos. El desoxirribonucleótido de la droga 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-fosfato, inhibe a la timidilato sintetasa y, consecuentemente, inhibe la metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico interfiriendo con la síntesis del ADN. Además, el Fluorouracilo se incorpora en una pequeña proporción al ARN, produciéndose un ARN anómalo. En tercer lugar, inhibe el uso del uracilo preformado en la síntesis del ARN bloqueando la uracilo fosfatasa.

Dado que el ADN y el ARN son esenciales para la división celular y el crecimiento, el efecto del Fluorouracilo puede provocar un crecimiento desbalanceado y la muerte de la célula. El efecto de la privación de ADN y ARN es más marcado en aquellas células cuyo crecimiento es más rápido y que toman Fluorouracilo a una velocidad mayor.

Se ha mostrado que el Fluorouracilo parenteral inhibe el crecimiento de los tumores humanos y que sus efectos terapéuticos son mayores en las células de la médula ósea, la mucosa intestinal y ciertos tumores de mama, recto y colon.

Farmacocinética

Absorción y Distribución

Luego de la administración i.v., el Fluorouracilo se distribuye en los tumores, mucosa intestinal, médula ósea, hígado y otros tejidos. A pesar de su solubilidad limitada en lípidos, la droga atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el tejido cerebral. Los estudios de distribución en humanos y animales han mostrado generalmente una concentración más alta de la droga o sus metabolitos en el tumor que en el tejido que lo rodea o en el tejido normal correspondiente. También se ha mostrado que hay una mayor persistencia del Fluorouracilo en algunos tumores que en los tejidos normales del huésped, quizás debido al catabolismo alterado del uracilo. El Fluorouracilo atraviesa la placenta en ratas. No se conoce si la droga se distribuye en la leche materna.

Vida Media

La vida media promedio de eliminación del plasma es de aproximadamente 16 minutos, con un rango de 8-20 minutos y es dosis dependiente. No se puede detectar droga intacta en el plasma después de tres horas de una inyección intravenosa.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Abel Di Gregorio
Gerente Técnico
M.N. 12338, M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938
Fluorouracilo



Metabolismo y Eliminación

Un 7-20% de la droga madre se excreta inalterada en la orina en 6 horas; de ésta, más del 90% se excreta en la primera hora. El porcentaje restante de la dosis administrada es metabolizado, principalmente en el hígado. Luego del metabolismo catabólico del Fluorouracilo se obtienen productos de degradación que son inactivos. Los metabolitos inactivos se excretan en la orina en las siguientes 3-4 horas.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada y la coloración previa a la administración de drogas parenterales, siempre que la solución y el recipiente lo permitan (ver PRECAUCIONES FARMACEUTICAS).

La dosis diaria de Fluorouracilo no debe exceder los 800 mg.

El Fluorouracilo Inyectable se debe utilizar para la administración intravenosa solamente.

Debe evitarse la extravasación. La dosis debe estar individualizada y basarse en el peso real del paciente, utilizando el peso corporal delgado (peso seco) si el paciente es obeso o si ha sufrido un aumento de peso debido a edema, ascitis u otra retención anormal de líquidos. Se recomienda que previo al tratamiento cada paciente sea evaluado cuidadosamente para estimar tan exactamente como sea posible la dosis inicial óptima del Fluorouracilo. La dosis también puede calcularse de acuerdo a la superficie corporal del individuo (mg/m^2), y esta variará de acuerdo a que la droga se utilice como monoquimioterapia o en asociación. El Fluorouracilo Inyectable puede ser diluido con Solución de Cloruro de Sodio al 0.9% o con Solución de Dextrosa al 5%.

La solución no usada debe ser descartada después de una hora de diluida.

Dosis Inicial

La dosis inicial es de 12 mg/kg por vía i.v. una vez por día durante 4 a 5 días sucesivos. La dosis diaria no debe exceder los 800 mg.

Los pacientes de riesgo o aquellos que no tengan un estado nutricional adecuado (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS) deben recibir 6 mg/kg/día durante 3 días. Siempre que no se observen signos de toxicidad, se darán 3 mg/kg en los días 5, 7 y 9, a menos que aparezca toxicidad. No se dará terapia en los días 4, 6 u 8. La dosis diaria no debe exceder los 400 mg. Una secuencia de inyecciones en cualquiera de los planes constituye un "ciclo de

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Andrés Orgerio
Director General
M.N. 12339 C.A.P. 14.387

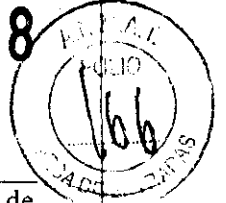
M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938

Fluorouracilo



quimioterapia". La terapia debe discontinuarse tan pronto como aparezca cualquier signo de toxicidad.

Terapia de Mantenimiento

Cuando la toxicidad no ha sido un problema, la terapia se continúa utilizando alguno de los siguientes planes: 1. Repetir la dosis del primer curso cada 30 días después del primer día del curso previo de tratamiento. 2. Cuando los signos tóxicos resultantes del curso inicial de terapia hayan cesado, se puede administrar una dosis de mantenimiento de 10 - 15 mg/kg/semana como una dosis única. No exceder 1 g/semana.

Se recomienda utilizar dosis reducidas para aquellos pacientes de riesgo y considerar la reacción del paciente al curso previo y ajustar la dosis consecuentemente. Algunos pacientes han recibido de 9 a 45 cursos de tratamiento durante 12 a 60 meses.

Perfusión

Una dosis diaria de 15 mg/kg, pero no más de 1 g por perfusión para ser diluido en 500 ml de Solución de Dextrosa Inyectable al 5% o 500 ml de Solución de Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9% y dado por perfusión intravenosa a una velocidad de 40 gotas por minuto durante 4 horas. Alternativamente, la dosis diaria puede ser perfundida durante 30-60 minutos o dados como una perfusión continua durante 24 horas. Esta dosis diaria es dada en días sucesivos hasta que se presente algún signo de toxicidad o hasta que se hayan dado 12-15 g. Esta secuencia de inyecciones constituye un "ciclo de quimioterapia". La dosis diaria nunca debe exceder 1 g. Debe permitirse un intervalo de 4-6 semanas entre 2 ciclos de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

La terapia con Fluorouracilo está contraindicada en los pacientes con un estado nutricional pobre, con una función de médula ósea deprimida, con infecciones, o aquellos con hipersensibilidad conocida al Fluorouracilo.

ADVERTENCIAS

SE RECOMIENDA QUE EL FLUOROURACILO SEA DADO SOLAMENTE POR O BAJO LA SUPERVISION DE UN MEDICO CALIFICADO, EXPERIMENTADO EN EL USO DE LA QUIMIOTERAPIA.

La dosis diaria de Fluorouracilo no debe exceder los 800 mg.

M.R. PHARMA S.A.

Manoel Ariz Di Gregorio
Director Técnico
C.M.N. 12039 - M.P. 14.787

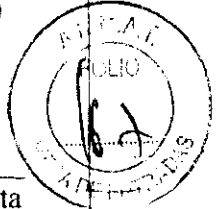
M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938

Fluorouracilo



El Fluorouracilo debe ser utilizado con cautela extrema en los pacientes con antecedentes de alta dosis de irradiación pélvica o uso previo de agentes alquilantes, aquellos que tienen comprometida la médula ósea por tumores metastásicos o aquellos con la función hepática o renal afectadas. Cualquier forma de terapia que agregue stress al paciente, interfiera con la nutrición o deprima la función de la médula ósea aumentará la toxicidad del Fluorouracilo (ver INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS).

USO EN EMBARAZO: Embarazo. Categoría D. El Fluorouracilo puede provocar daños fetales cuando es administrado a embarazadas.

El Fluorouracilo demostró ser teratogénico. El Fluorouracilo exhibió teratogenicidad máxima cuando se administró en dosis intraperitoneales únicas de 10 a 40 mg/kg en el día 12 de gestación.

De manera similar, fueron teratogénicas las dosis intraperitoneales de 12 a 37 mg/kg administradas entre los días 9 y 12 de gestación y dosis intramusculares de 3 a 9 mg. Las malformaciones incluyeron fisura del paladar, defectos esqueléticos y deformaciones del apéndice, patas y cola. Las dosis que fueron teratogénicas en animales son de 1 a 3 veces el máximo terapéutico recomendado para humanos. Dosis divididas de 40 mg/kg administradas entre los días 20 y 24 de gestación no fueron teratogénicas.

No existen hasta el momento estudios adecuadamente controlados de la acción del Fluorouracilo en embarazadas. Mientras que no haya evidencia de la teratogenicidad provocada por el Fluorouracilo en humanos, debe tenerse en cuenta que otras drogas que inhiben la síntesis del ADN (por ejemplo Metotrexato) fueron reportadas por ser teratogénicas en humanos.

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben ser aconsejadas para evitar el embarazo. Si la droga es empleada durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el transcurso del tratamiento, debe ser informada sobre el potencial daño para el feto. El Fluorouracilo debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para el paciente justifican el potencial de riesgo para el feto.

USO EN LACTANCIA: Se desconoce si el Fluorouracilo se excreta en la leche humana. Debido a que el Fluorouracilo inhibe la síntesis del ADN, ARN y de proteínas, las madres no deben amamantar mientras reciben esta droga.

M.R. PHARMA S.A.

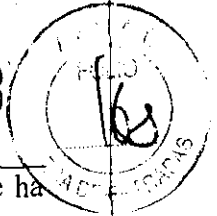
Marcos Arce, Dr. Quirós
Director Técnico
M.N. 1225 - M.P. 1.187

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
President



38
Fluorouracilo



USO EN PEDIATRIA: La seguridad y eficacia del uso del Fluorouracilo en niños no se ha establecido.

USO EN ANCIANOS: Los pacientes ancianos son pasibles de sufrir un deterioro de la función renal relacionado con la edad, pudiendo requerir una reducción de la dosis de Fluorouracilo.

MUTAGENICIDAD, CARCINOGENICIDAD Y TERATOGENICIDAD: Un efecto positivo fue observado en la prueba de micronúcleos en células de médula ósea del ratón y el Fluorouracilo en concentraciones muy altas produjo rupturas cromosómicas en los fibroblastos de hámster in vitro. El Fluorouracilo se ha encontrado mutagénico en varias cepas de Salmonella typhimurium, incluso TA 1535, TA 1537 y TA 1538; también en Saccharomyces cerevisiae. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico del Fluorouracilo; sin embargo, no se observó ninguna evidencia de carcinogenicidad en varios estudios animales luego de la administración i.v. u oral de la droga durante 1 año. El riesgo carcinogénico en humanos no es conocido. El Fluorouracilo puede causar daño fetal cuando se administra en una mujer embarazada. Ha mostrado ser teratogénico en animales de laboratorio. Las dosis que fueron teratogénicas en animales contienen de 1 a 3 veces la dosis terapéutica humana recomendada máxima. Las malformaciones fetales incluyeron paladar hendido, defectos esqueléticos en apéndices, patas y colas deformadas.

EFFECTOS EN EL DESARROLLO PERINATAL Y POSTNATAL: Los efectos del Fluorouracilo sobre el desarrollo peri- y post-natal en animales no ha sido estudiado. Sin embargo, se ha mostrado que el Fluorouracilo atraviesa la placenta y entra a la circulación fetal en la rata.

EFFECTOS EN LA FERTILIDAD Y LA REPRODUCCION: El Fluorouracilo no ha sido estudiado adecuadamente en animales para determinar sus efectos sobre la fertilidad y el desempeño reproductivo general. Después de administraciones intraperitoneales de 125 ó 250 mg/kg, se observaron aberraciones cromosómicas y cambios en la organización cromosómica de la espermatogonia: la diferenciación espermatogónica también fue inhibida, provocando una esterilidad transitoria. Luego de la administración intraperitoneal en dosis semanales de 25 ó 50 mg/kg por 3 semanas durante la fase preovulatoria de la oogénesis en ratas hembra, la incidencia de apareamientos fértiles estuvo reducida sustancialmente. En un estudio limitado en conejos, una única dosis de 25 mg/kg o dosis diarias de 5 mg/kg durante 5 días no tuvieron efecto en la

M. R. PHARMA S.A.
Marino Arfeli Dr. Gregorio
C. de Reg. Fed. No. 12319 - M.P. 14.787

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



incidencia aumentada de infecciones microbianas y sangrado gingival. Pueden ocurrir también isquemia arterial, trombosis arterial, sangrado en el sitio del catéter, catéter bloqueado, desplazado o con pérdidas; embolismo, fibromiositis, absceso, infección en sitio de catéter y tromboflebitis. Interferencia Diagnóstica: El uso del Fluorouracilo puede provocar elevaciones en la fosfatasa alcalina, transaminasas séricas, bilirrubina sérica y lactato deshidrogenasa. La eliminación del Ácido 5-Hidroxiindolacético (5 HIAA) en orina puede estar aumentada.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS

Fluorouracilo/ Leucovorina Cálcica: La Leucovorina Cálcica potencia la toxicidad del Fluorouracilo.

- Fluorouracilo/ Depresores de Médula Osea/ Radioterapia: Puede ocurrir depresión de médula ósea aditiva; puede requerirse una reducción de la dosis cuando se utilizan dos o más depresores de médula ósea, incluida la radioterapia, al mismo tiempo o en forma consecutiva.

El Interferón alfa aumenta la toxicidad gastrointestinal del Fluorouracilo.

El Metronidazol, aumenta la toxicidad del 5-FU, por disminución de su clearance.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas Comunes: Estomatitis y esofagofaringitis (la que puede conducir a escaras y ulceraciones), diarrea, anorexia, náuseas, vómitos, enteritis, calambres, úlcera duodenal, heces acuosas, duodenitis, gastritis, glositis y faringitis se ven comúnmente durante la terapia. La leucopenia sigue generalmente cada ciclo de terapia adecuada con Fluorouracilo. Los recuentos más bajos de glóbulos blancos se observan comúnmente entre 9 y 14 días después del primer ciclo de tratamiento, aunque rara vez la depresión máxima puede retrasarse tanto como 20 días. Hacia el día 30 el recuento ha regresado generalmente al rango normal.

En un número sustancial de casos pueden verse alopecia y dermatitis.

La dermatitis más frecuentemente vista es un sarpullido prurítico máculopapular que aparece generalmente en las extremidades y menos frecuentemente en el tronco. Es generalmente reversible y generalmente responde con un tratamiento sintomático.

Otras Reacciones Adversas

Sistema Hematopoyético: Pancitopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia.

Sistema Cardiovascular: Angor pectoris, Isquemia del miocardio.

Sistema Gastrointestinal: Ulceración gastrointestinal y sangrado, posible esclerosis intra y extrahepática, y colecistitis.

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12319 - 14717

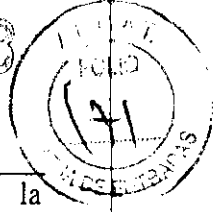
M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



4938

Fluorouracilo



Sistema Nervioso Central: Síndrome cerebeloso agudo (que puede persistir luego de la interrupción del tratamiento), nistagmo, dolor de cabeza, letargo, malestar y debilidad. Cutáneas: Piel seca, agrietada, fotosensibilidad, manifestado como eritema o pigmentación aumentada de la piel, pigmentación veteada, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, manifestada como hormigueo de manos y pies, seguido por dolor, eritema e inflamación. Oculares: Fotofobia, lagrimeo, visión disminuida, nistagmo, diplopía, estenosis del conducto lacrimal y cambios visuales.

Psiquiátricas: Desorientación, confusión y euforia.

Reacciones de Hipersensibilidad: Anafilaxis y reacciones alérgicas generalizadas.

Otros: Epistaxis y cambios en las uñas (incluso pérdida de uñas).

SOBREDOSIS

Manifestaciones: La posibilidad de sobredosis con Fluorouracilo es poco probable de ocurrir en vista del modo de administración. No obstante, las manifestaciones anticipadas serían náuseas, vómitos, diarrea, ulceración y sangrado gastrointestinal, depresión de médula ósea (incluyendo trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis). Tratamiento: No existe una terapia antidota específica. Los pacientes que hayan estado expuestos a una sobredosis de Fluorouracilo deben ser monitoreados hematológicamente durante al menos cuatro semanas. Si aparecieran algunas anormalidades, debe utilizarse una terapia apropiada sintomática.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

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

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

PRECAUCIONES FARMACEUTICAS

No se debe mezclar el Fluorouracilo Inyectable con aditivos i.v. u otros agentes quimioterapéuticos. La solución de Fluorouracilo Inyectable puede colorearse durante la conservación, pero la potencia y seguridad no se afectan adversamente. La preparación debe conservarse a una temperatura entre 15-30°C protegida de la luz. Si se formara un precipitado en

MR. PHARMA S.A.

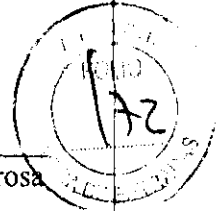
Marcos Ariel E. Gregorio
Director Técnico
M.D. 12312 - M.P. 14.787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938
Fluorouracilo



la solución debido a la exposición a temperaturas bajas, calentar a 60 °C con agitación vigorosa y llevar a temperatura corporal antes de utilizarla.

MANIPULACION Y ELIMINACION

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras. 1. Solamente el personal entrenado debe preparar la droga. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación. 2. La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológico Clase-II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable. 3. Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, por ej. guantes de PVC, anteojos de seguridad, túnicas y barbijos desechables. En caso de contacto con los ojos, lavar con cantidades copiosas de agua y/o solución salina. 4. Se deben utilizar jeringas y equipos con ajuste Luer-Lock. La formación posible de aerosoles pueden reducirse utilizando agujas de gran calibre. 5. Todo el material utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros ítems que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas, deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000 C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar. El desperdicio líquido puede arrojarse por las cañerías con cantidades copiosas de agua.

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION

FLUOROURACILO MR PHARMA Inyectable 250 y 500 mg en envases conteniendo 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampolla.

FLUOROURACILO MR PHARMA Inyectable 250 y 500 mg en envases conteniendo 1, 2, 4, 5 y 10 ampolla.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACION

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12316 M.P. 14.797

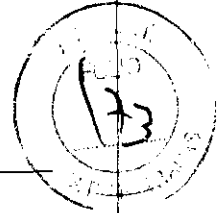
M. R. PHARMA S.A.

Sebastián Martínez Ríos
Presidente



433

Fluorouracilo



No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin 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

Elaborado en:

Av. Villegas 1320/1510 – San Justo, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Rev. 11-2009

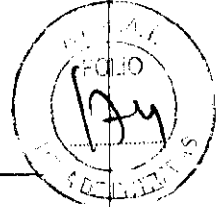
M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12334 - C.P. 14.717

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



4930

Fluorouracilo

**PROYECTO DE ROTULO****FLUOROURACILO MR PHARMA
FLUOROURACILO
Inyectable 250 mg/5 ml****Industria Argentina****Venta Bajo Receta Archivada.****FÓRMULA**

Cada frasco- ampolla ó ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	250,00 mg
Hidróxido de sodio	esp pH 8.9
Agua para inyectables esp	5,0 ml

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto

USO

Intravenoso

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION

FLUOROURACILO MR PHARMA Inyectable 250 mg en envases conteniendo 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampolla.

ó

FLUOROURACILO MR PHARMA Inyectable 250 mg en envases conteniendo 1, 2, 4, 5 y 10 ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**M.R. PHARMA S.A.**Matteo Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12319 - M.P. 14.787**M. R. PHARMA S.A.**Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938

Fluorouracilo



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y
NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Lote:

Vencimiento:

— Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (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

Elaborado en:

Av. Villegas 1320/1510 – San Justo, Provincia de Buenos Aires - Argentina

M.R. PHARMA S.A.

Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.C.N. 2259 - M.R. PHARMA

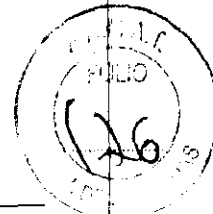
M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938

Fluorouracilo

**FLUOROURACILO MR PHARMA****FLUOROURACILO****Inyectable 500 mg/10 ml****Industria Argentina****Venta Bajo Receta Archivada.**

Cada frasco- ampolla ó ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	500,00 mg
Hidróxido de sodio	esp pH 8.9
Agua para inyectables esp	10,0 ml

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto

USO

Intravenoso

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

PRESENTACION

FLUOROURACILO MR PHARMA Inyectable 500 mg en envases conteniendo 1, 2, 4, 5 y 10 frascos ampolla.

Ó

FLUOROURACILO MR PHARMA Inyectable 500 mg en envases conteniendo 1, 2, 4, 5 y 10 ampollas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

M.R. PHARMA S.A.

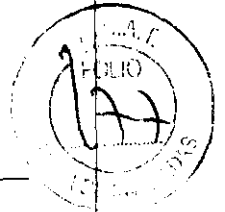
Márcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12345 - M.P. 14787

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4938
Fluorouracilo



DE LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y
NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDLAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (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

Elaborado en:

Av. Villegas 1320/1510 – San Justo, Provincia de Buenos Aires - Argentina

M.R. PHARMA S.A.

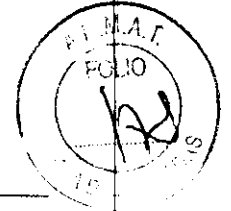
Marcos Ariel Di Gregorio
 Director Técnico
 M.N. 12345 - M.B. 12345

M. R. PHARMA S.A.

Sebastian Martinez Rios
Presidente



4338



Fluorouracilo

PROYECTO DE ETIQUETA

FLUOROURACILO MR PHARMA

FLUOROURACILO

Inyectable 250 mg/5ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

Cada frasco- ampolla ó ampolla contiene:

5-Fluorouracilo 250,00 mg

Excipientes csp 5.0ml

USO: INTRAVENOSO

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

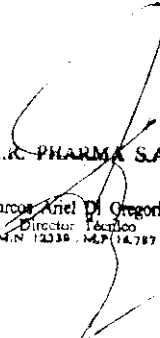
Lote:

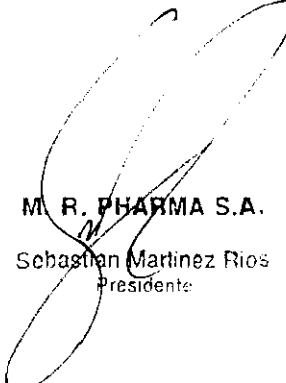
Vencimiento:

Certificado N°

Director Técnico: Marcos Ariel Di Gregorio – Farmacéutico

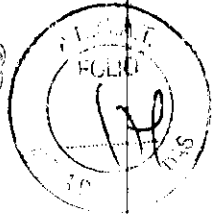
M.R Pharma S.A


M.R. PHARMA S.A.
Marcos Ariel Di Gregorio
Director Técnico
M.N. 12330 - M.P. 14.787


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



4938



Fluorouracilo

PROYECTO DE ETIQUETA

FLUOROURACILO MR PHARMA

FLUOROURACILO

Inyectable 500 mg/10ml

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada.

Cada frasco- ampolla ó ampolla contiene:

5-Fluorouracilo	500,00 mg
Excipientes esp	10,0ml

USO: INTRAVENOSO

CONSERVACION

Temperatura ambiente entre 15-30°C. Protegido de la luz en su envase original.

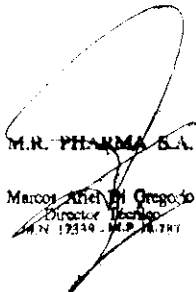
Lote:

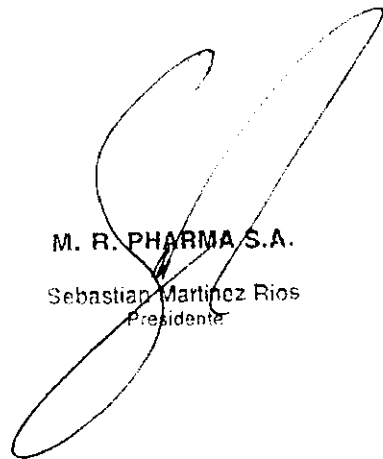
Vencimiento:

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
C.N. 12345 - M.R. PHARMA


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



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-021523-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4938 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 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: FLUOROURACILO MR PHARMA

Nombre/s genérico/s: FLUOROURACILO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VILLEGAS 1320/1510 SAN JUSTO, BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: FLUOROURACILO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01BC02.

Indicación/es autorizada/s: tratamiento del carcinoma colorectal postquirurgico como quimioterapia adyuvante o en enfermedad avanzada y en asociación con otras drogas,



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva. Carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago.

Concentración/es: 250 MG de 5 - FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5 - FLUOROURACILO 250 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=8.9, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P.
5 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10 AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10
AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: FLUOROURACILO MR PHARMA.

Clasificación ATC: L01BC02.

Indicación/es autorizada/s: tratamiento del carcinoma colorectal postquirurgico como quimioterapia adyuvante o en enfermedad avanzada y en asociación con otras drogas, adenocarcinoma de mama, luego del tratamiento locoregional o de la recidiva. Carcinoma epidermoide de la vía aerodigestiva superior y esófago.

Concentración/es: 500 MG de 5 - FLUOROURACILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5 - FLUOROURACILO 500 MG.

Excipientes: HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=8.9, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 10 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV

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

Presentación: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10 AMPOLLAS.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 4, 5 Y 10 FRASCO AMPOLLA Y 1, 2, 4, 5 Y 10 AMPOLLAS.

Período de vida Útil: 24 meses

5
H



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MR PHARMA S.A. el Certificado N° **55752**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **30 AGO 2010** de ____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4938

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.