



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-67293865-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada DONATAXEL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg – 80 mg; aprobado por Certificado N° 48.205.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DONATAXEL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE,

DOCETAXEL 20 mg – 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-73338013-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo solvente 20 mg IF-2022-73338042-APN-DERM#ANMAT – Rótulo solvente 80 mg IF-2022-73338028-APN-DERM#ANMAT – Rótulo etiqueta 20 mg IF-2022-73338080-APN-DERM#ANMAT – Rótulo etiqueta 80 mg IF-2022-73338055-APN-DERM#ANMAT – Rótulo estuche 20 mg IF-2022-73338096-APN-DERM#ANMAT – Rótulo estuche 80 mg IF-2022-73338070-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°48.205, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-67293865-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.08.12 16:08:15 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.08.12 16:08:26 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DONATAXEL®**  
**DOCETAXEL 20 mg y 80 mg**

**Solución inyectable**

Industria Argentina

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

*Cada frasco ampolla contiene:*

	<b>DONATAXEL 20</b>	<b>DONATAXEL 80</b>
<b>Docetaxel Anhidro</b>	<b>20 mg</b>	<b>80 mg</b>
Ácido Cítrico	0,5 mg	2,0 mg
Polisorbato 80 c.s.p	0,5 ml	2,0 ml
Se ajusta pH a 3,75 con Ácido Clorhídrico 3N		

*Cada frasco ampolla de solvente contiene:*

	<b>DONATAXEL 20</b>	<b>DONATAXEL 80</b>
Alcohol Absoluto	237,9 mg	951,6 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,83 ml	7,32 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antineoplásico

Código ATC L01CD02

**INDICACIONES**

**Cáncer de mama**

**DONATAXEL®** en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado en el tratamiento de pacientes con:

- ✓ Cáncer de mama quirúrgico con compromiso ganglionar
- ✓ Cáncer de mama quirúrgico sin compromiso ganglionar

En pacientes con cáncer de mama operable sin compromiso ganglionar, la terapia adyuvante debe estar restringida a pacientes candidatas a recibir quimioterapia de

acuerdo a criterios internacionalmente establecidos para la terapia inicial del cáncer de mama precoz.

**DONATAXEL®** en combinación con doxorrubicina está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente quimioterapia citotóxica para esta enfermedad.

**DONATAXEL®**, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

**DONATAXEL®** en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyo tumores sobre expresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

**DONATAXEL®** en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

### **Cáncer de Pulmón de células no pequeñas**

**DONATAXEL**, como agente único, está indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico, luego de la progresión a un esquema de quimioterapia que contenga platino.

**DONATAXEL®**, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón, irreseccable, localmente avanzado o metastásico, vírgenes de tratamiento.

### **Cáncer de Próstata**

**DONATAXEL**, en combinación con prednisona, está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, hormono refractario (resistente a la castración).

**DOCETAXEL®** en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata sensible a las hormonas metastásico.

### **Cáncer Gástrico**

**DONATAXEL**, en combinación con cisplatino y 5 – fluorouracilo (5-Fu), está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, en pacientes vírgenes de terapia para enfermedad avanzada.

### **Cáncer de Cabeza y Cuello**

**DONATAXEL**, en combinación con cisplatino y 5 – Fu, está indicado en la terapia de inducción de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado e inoperables.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

### **Acción Farmacológica**

El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

Se ha comprobado *in vitro* que docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones de la mitosis e interfase celular.

### **Efectos farmacodinámicos**

El docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. El docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además el docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la p–glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversas drogas. *In vivo*, docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental frente a injertos tumorales murinos y humanos.

### **Farmacocinética**

Han sido evaluados los parámetros farmacocinéticos del docetaxel en pacientes con cáncer luego de la administración de 20 a 115 mg/m<sup>2</sup>, en estudios fase I. El perfil cinético del docetaxel es dependiente de la dosis y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental , con vidas medias  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de 4 minutos, 36

minutos y 11,1 horas, respectivamente. La vida media terminal es debida, en parte, al lento flujo desde el compartimiento periférico. **Distribución**

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 mcg/ml con un ABC correspondiente a 4,6 mcg.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

### **Eliminación**

Un estudio realizado con <sup>14</sup>C-docetaxel, demostró que esta droga se elimina por orina y heces, luego de un metabolismo de tipo oxidativo del grupo ester terc-butilo mediado por el citocromo P450. Luego de la aplicación y dentro de los 7 días, el 6% se excreta por vía renal, mientras que el 75% lo hace por heces. Cerca del 80% de la actividad radioactiva es recuperada en materia fecal en las primeras 48 horas, como metabolitos, uno mayor y tres menores, con una escasa cantidad de droga sin metabolizar.

### **Poblaciones especiales**

#### Edad y sexo

Se ha realizado con docetaxel el análisis farmacocinético de una población de 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo eran muy próximos a los estimados a partir de los estudios en fase I. La farmacocinética del docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

#### Insuficiencia hepática

En aquellos pacientes (23) con deterioro de la función hepática de leve a moderada [ALAT y/o ASAT >1,5 veces por encima del límite superior normal (LSN)] en forma concurrente con valores de FAL >2,5 veces superior al LSN, tuvieron una disminución – en promedio – del 27% de media.

#### Retención de líquidos

El aclaramiento del docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no se dispone de ningún dato en pacientes con retención de líquidos grave.

## **Tratamiento combinado**

### Doxorrubicina

Cuando se utiliza en combinación, docetaxel no afecta al aclaramiento de doxorrubicina ni a los niveles plasmáticos de doxorrubicinol (un metabolito de doxorrubicina). La farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida no se vio afectada por su administración conjunta.

### Capecitabina

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ( $C_{max}$  y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

### Cisplatino

El aclaramiento de docetaxel en combinación con cisplatino o carboplatino, fue similar al que se reportó previamente con docetaxel, como monoterapia. De la misma manera, el perfil del cisplatino en combinación con docetaxel, fue similar al que se observó con cisplatino como monodroga. Cisplatino y 5-fluorouracilo

La administración en forma combinada de docetaxel, cisplatino y 5-Fu en 12 pacientes con tumores sólidos, no influyó en los parámetros farmacocinéticos de cada droga en forma individual.

### Prednisona y dexametasona

Se ha estudiado en 42 pacientes, el efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona.

### Prednisona

No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y solo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia antineoplásica.

### **Posología**

Para el cáncer de mama, CPCNP, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16

mg/día (por ejemplo 8 mg /dos veces por día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada. Para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona el régimen de premedicación recomendado es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es dexametasona 8 mg, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel.

Para disminuir el riesgo de toxicidades hematológicas, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

Docetaxel se administrar como infusión durante 1 hora cada tres semanas.

### **Cáncer de Mama**

Para el tratamiento en adyuvancia en cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> administrado 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la posología recomendada para docetaxel en monoterapia es de 100 mg/m<sup>2</sup>. En tratamiento en primera línea, se suministraran 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en terapia combinada con doxorrubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el ensayo de registro, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a la comida), durante dos semanas seguido de una semana de descanso.



### **Cáncer de Pulmón de células no pequeñas**

En aquellos pacientes, que han sido tratados con esquemas de quimioterapia basados en platino, la dosis recomendada de **DONATAXEL** es de  $75 \text{ mg/m}^2$  (monoterapia), infundida en una hora, por vía IV, cada 3 semanas.

En aquellos pacientes vírgenes de tratamiento, se recomienda un esquema de poliquimioterapia con cisplatino. En este caso, la dosis recomendada de **DONATAXEL** es de  $75 \text{ mg/m}^2$  por vía IV, administrada en una hora, seguida de cisplatino en una dosis de  $75 \text{ mg / m}^2$  IV, a pasar en 30 a 60 minutos cada 3 semanas.

### **Cáncer de Próstata**

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de **DONATAXEL** en pacientes con cáncer de próstata hormono refractario es de  $75 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas, por vía IV a pasar en una hora. Además, por vía oral (VO) se debe administrar prednisona o prednisolona 5 mg, 2 veces por día, en forma continua.

### **Cáncer de próstata hormonosensible metastásico**

La dosis recomendada de docetaxel es de  $75 \text{ mg/m}^2$  cada 3 semanas durante 6 ciclos. La prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día se puede administrar en forma continua.

### **Cáncer Gástrico**

Se recomienda una dosis de **DONATAXEL** de  $75 \text{ mg/m}^2$  por vía IV, en una hora, seguida de cisplatino  $75 \text{ mg/m}^2$  IV, en infusión de 1 a 3 horas - ambas drogas en el primer día -. Luego de la infusión de cisplatino, se debe iniciar la infusión de 5 – Fu  $750 \text{ mg/m}^2$  por día en infusión continua de 24 horas, durante 5 días. Esta terapia se aplica cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir, previo a la infusión de cisplatino, una adecuada premedicación con antieméticos y estar adecuadamente hidratados debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en forma de profilaxis, para disminuir el riesgo de toxicidad hematológica.

## **Cáncer de Cabeza y Cuello**

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para disminuir el riesgo de toxicidad hematológica. En ensayos clínicos, todos los pacientes del brazo que recibió docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

### Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamosos de cabeza y cuello no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada de **DONATAXEL®** es de 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora de infusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg /m<sup>2</sup> de 5-FU al día, administrado en infusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrara cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

### Quimioterapia de inducción seguida de quimio radioterapia

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado (irreseccable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 horas de perfusión, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrar cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimio radioterapia.

## **Ajuste de dosis durante el tratamiento**

### General

No se debe administrar **DONATAXEL®** hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

Los pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células /mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe disminuir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continua experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

### Terapia adyuvante para el cáncer de Mama

En pacientes que reciban docetaxel – doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe disminuir a 60 mg/m<sup>2</sup> para todos los ciclos posteriores. A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 o 4 se les debe disminuir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

### En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25.000/mm<sup>3</sup> o en los pacientes que han presentado neutropenia febril o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe disminuir la dosis de docetaxel a 65 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos.

### En combinación con capecitabina

En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad grado 2, que continua en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel /capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a grado 0 – 1, volviendo al 100% de la dosis original.

En pacientes que desarrollen toxicidad en grado 2 por segunda vez o toxicidad en grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclos de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a grado 0–1, continuando el tratamiento con 55 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.

En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

### En combinación con cisplatino y 5-FU

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar el uso de G-CSF, se debe disminuir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con la neutropenia, se debe disminuir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>.

Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten.

Modificación de la dosis por toxicidad gastrointestinal en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5 – Fu.

Toxicidad	Ajuste de dosis
Diarrea Grado 3	Primer episodio: disminuir la dosis de 5 – Fu en un 20%. Segundo episodio: disminuir la dosis de docetaxel en un 20%.
Diarrea Grado 4	Primer episodio: disminuir la dosis de docetaxel y 5 – Fu en un 20%. Segundo episodio: discontinuar el tratamiento.
Estomatitis/mucositis Grado 3	Primer episodio: disminuir la dosis de 5 – Fu en un 20%. Segundo episodio: suspender el 5 – Fu, en todos los ciclos subsiguientes. Tercer episodio: disminuir la dosis de docetaxel en un 20%.
Estomatitis/mucositis Grado 4	Primer episodio: suspender el 5 – Fu, en todos los ciclos subsiguientes. Segundo episodio: disminuir la dosis de docetaxel en 20%.

En los ensayos de registro de cáncer de cabeza y cuello no quirúrgico y localmente avanzado, en los pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluida neutropenia, prolongada, neutropenia febril o infección) se aconsejó utilizar G-CSF para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo; días 6 – 15) en los siguientes ciclos.

### **Poblaciones especiales:**

#### Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (ALAT y/o ASAT) mayores a 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el LSN, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. En aquellos pacientes

con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de ASAT y ALAT mayores a 3,5 veces el LSN asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el LSN, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna disminución de la dosis.

En el ensayo clínico de registro de la combinación con cisplatino y 5-FU para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de ASAT y /o ALAT mayores a 1,5 veces el LSN, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el LSN y bilirrubina mayor de 1 vez el LSN; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que este estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna disminución de la dosis. No disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Docetaxel no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, CPCNP, cáncer de próstata, cáncer gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

#### Pacientes de edad avanzada

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada.

Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una disminución inicial de la dosis de capecitabina al 75%.

### **CONTRAINDICACIONES**

**DONATAXEL®** está contraindicado en pacientes con historia previa de hipersensibilidad severa al docetaxel o algunos de los excipientes.

**DONATAXEL®** no debe utilizarse en pacientes con recuento de neutrófilos menores de 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

**DONATAXEL®** no debe ser administrado en personas con enfermedad hepática, severa, dado que no se dispone de datos al respecto.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

### **Hematología**

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea  $\geq$  a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

En caso de neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una disminución de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.

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

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida (TAC), la neutropenia febril y/o infección neutropénica se desarrolló en un menor índice cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis

primaria. Debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria para los pacientes de cáncer de mama que reciben terapia adyuvante con TAC, para disminuir el riesgo de un neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente vigilados.

### **Reacciones gastrointestinales**

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o segundo ciclos de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestación temprana de toxicidad gastrointestinal grave.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la infusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o erupciones cutáneas /eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel. Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

**Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido de descamación. Se han notificado síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que han conducido a la interrupción o supresión del tratamiento con docetaxel.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrolisis epidérmica tóxica y la pustulosis exantemática generalizada aguda con el tratamiento con docetaxel. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe considerar la interrupción del docetaxel.

**Retención de líquidos**

Los pacientes con retención de líquidos grave, como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, deben ser estrechamente monitorizados.

**Trastornos respiratorios**

Se han notificado casos de síndrome de distress respiratorio agudo, neumonía intersticial /neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio, que podrían estar asociados con desenlace fatal. Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia en forma concomitante.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de los mismos, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, ser investigados de forma inmediata y ser tratados de forma apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que se disponga del diagnóstico. El uso de tratamiento de soporte temprano podría ayudar a mejorar la enfermedad. Se debe evaluar detenidamente el beneficio de la continuación del tratamiento con docetaxel.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasa séricas (ALAT y/o ASAT) mayores a 1,5 veces el LSN, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayor a 2,5 veces el LSN, existe un



riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlaran los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo. En pacientes con bilirrubina sérica mayor al LSN y/o ALAT y ASAT superior a 3,5 veces el LSN con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el LSN, no se puede recomendar una disminución de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que este estrictamente indicado.

En el ensayo clínico de registro de la combinación con cisplatino y 5-FU para la terapia del adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de ALAS y/o ASAT mayores a 1,5 veces el LSN, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el LSN y bilirrubina mayor de 1 vez el LSN, en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que este estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna disminución de la dosis.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se dispone de datos en pacientes en la función renal gravemente alterada tratados con docetaxel.

### **Sistema nervioso**

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una disminución de la dosis.

### **Toxicidad cardíaca**

Se ha descrito fallo cardíaco en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderado a grave y se ha asociado con muerte.

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ej. cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardíaca.

Se ha notificado arritmia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular (algunas veces mortal) en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-FU y/o ciclofosfamida.

Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

### **Trastornos oculares**

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con deterioro de la visión deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. En caso de que se diagnostique EMC, el tratamiento con docetaxel debe interrumpirse, e iniciar un tratamiento adecuado.

### **Segundas neoplasias**

Se notificaron segundos tumores malignos primarios cuando se administró docetaxel en combinación con tratamientos anticancerosos conocidos por su asociación con segundos tumores primarios. Las segundas neoplasias malignas (incluyendo leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y linfoma no Hodgkin) pueden ocurrir varios meses o años después del tratamiento con contiene docetaxel. Se debe controlar a los pacientes para detectar segundas neoplasias.

### **Otras**

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medida anticonceptivas durante el tratamiento y en el caso de los hombres, también al menos durante 6 meses después de su finalización.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol).

## **Precauciones adicionales de empleo en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama**

### Neutropenia comprometida

Debe considerarse el uso de G-CSF y una disminución de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia comprometida (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección)

### Reacciones gastrointestinales

Síntomas como dolor y sensibilidad abdominal tempranos, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser valorados y tratadas de forma inmediata.

### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapia y durante el período de seguimiento. En pacientes tratados con el régimen de TAC para cáncer de mama con afectación ganglionar, el riesgo de ICC ha mostrado ser superior durante el primer año después del tratamiento.

### Pacientes con 4 o + ganglios

Como el beneficio observado en pacientes con 4 o + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + ganglios no está completamente demostrada en el análisis final.

## **Pacientes de edad avanzada**

### Precauciones de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años de edad en el tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida son escasos.

### Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en un estudio de cáncer de próstata, 209 pacientes tenían 65 o más años y 68 pacientes eran mayores de 75. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la tasa de incidencia de aparición de cambios en la uñas relacionada con el tratamiento aumento en un  $\geq 10\%$  en pacientes de 65 años de edad o fue incluso superior en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de aparición de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados con el tratamiento fue un  $\geq 10\%$  superior en pacientes de 75 o más años frente a los menores de 65 años.

#### Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de la próstata hormono sensible metastasico

De los 545 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata hormono sensible, 296 pacientes tenían 65 o más años y 48 pacientes 75 o mas años. En el grupo de docetaxel, mas pacientes de  $\geq 65$  años notificaron reacción de hipersensibilidad, neutropenia, anemia, retención de líquidos, disnea y cambios en las uñas, en comparación con los pacientes de menos de 65 años. Ninguno de estos aumentos en la frecuencia alcanzo una diferencia del 10% respecto al grupo control. En pacientes de 75 años de edad o mayores, en comparación con pacientes más jóvenes, se notificó con una mayor incidencia neutropenia, anemia, diarrea, disnea e infección del tracto respiratorio superior (al menos un 10% más alta).

#### Precauciones de empleo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico

De los 300 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-FU en el estudio de cáncer gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) 74 tenían al menos 65 años de edad y 4 pacientes tenían al menos 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes de edad avanzada frente a los pacientes mas jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropenica, se incrementó en un porcentaje igual o superior al 10% en los pacientes de 65 años o más comparado con los pacientes más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben se estrechamente vigilados.

### Excipientes

Este medicamento contiene un 13% (p/v) de etanol (alcohol). Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Se debe considerar los posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

### **Precauciones para la administración**

**DONATAXEL** es una droga citotóxica y como con cualquier otro compuesto tóxico, se debe tener especial cuidado en su transporte y preparación. Se recomienda el uso de guantes.

Si **DONATAXEL** concentrado, solución de premezclado o solución de infusión entraran en contacto con la piel, lave inmediatamente y a fondo con agua y jabón y enjuague bien con agua.

Si **DONATAXEL** concentrado, solución de premezclado o solución de infusión entraran en contacto con las mucosas, lave inmediatamente con agua.

No se recomienda que el concentrado de docetaxel entre en contacto con dispositivos que contengan PVC. Se debe minimizar la exposición al DEHP (di-2-etilhexil pftalato), que puede formarse en las bolsas de infusión que contengan PVC. Por este motivo, la dilución final de **DONATAXEL** debe ser almacenada en botellas (vidrio, polipropileno) o en viales de plástico (polipropileno, poliolefin) y administrarse mediante guías de administración de polietileno.

**DONATAXEL** requiere de dilución previa antes de la administración.

**Nota:** tanto **DONATAXEL** (concentrado para inyección) como el vial de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido que puede ocurrir durante la preparación.

### **Dilución inicial de DONATAXEL concentrado para inyección**

	Diluyente 13% (p/v) etanol en agua para inyección Rango de llenado (ml)	Volumen de extracción aproximado, cuando el total del contenido es extraído (ml)	Concentración de la solución inicial (mg/ml Docetaxel)

DONATAXEL 20 mg/0.5 ml	1,88 – 2,08 ml	1,8 ml	10 mg/ml
DONATAXEL 80 mg/2 ml	6,96 – 7,70 ml	7,1 ml	10 mg/ml

La administración de **DONATAXEL** debe efectuarse en forma endovenosa. Es extremadamente importante que la aguja o catéter endovenoso se coloque adecuadamente antes de que se inyecte **DONATAXEL**. La dispersión de docetaxel al tejido circundante durante la administración endovenosa, puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local y/o tromboflebitis. Si ocurre extravasación, se debe discontinuar la inyección inmediatamente y continuar la aplicación en otra vena.

#### Preparación de la Solución

**DONATAXEL** se comercializa como solución concentrada, la cual debe ser previamente diluida antes de su aplicación, del modo descrito a continuación:

##### 1. Dilución inicial

- Saque del refrigerador la cantidad apropiada de viales de **DONATAXEL** concentrado para inyección y el diluyente que lo acompaña. Permita que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- En forma aséptica retire el contenido completo del vial del diluyente (cerca de 1,8 ml en la presentación de 20 mg y 7,1 ml en la presentación de 80 mg) con una jeringa y transfiera el contenido al vial de **DONATAXEL** concentrado para inyección. Si sigue estas instrucciones, la solución preparada tendrá una concentración de 10 mg de docetaxel / ml.
- Mezcle la solución preparada mediante inversiones repetidas, por lo menos 45 segundos, para asegurarse la mezcla completa entre el concentrado y diluyente. No se debe agitar.
- La solución de premezclado de **DONATAXEL** (10 mg de docetaxel/ml) debe ser transparente, sin embargo, puede haber un poco de espuma en la parte superior de la misma, debido al polisorbato 80. Deje reposar durante algunos

minutos para permitir que se disipe la espuma. No es necesario que toda la espuma se disipe antes de continuar con el proceso de preparación.

Esta solución puede ser usada inmediatamente o almacenada en el refrigerador o a temperatura ambiente por un máximo de ocho horas.

## 2. Dilución final

- Asépticamente retire la cantidad necesaria de la premezcla de **DONATAXEL** (10 mg docetaxel / ml) con una jeringa calibrada e inyéctela dentro de una bolsa o frasco de 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de Dextrosa al 5% para producir una concentración final de 0,3 a 0,74 mg/ml. Si la dosis es mayor a 200 mg de docetaxel, se requiere que la solución inicial se inyecte en un volumen mayor, de manera que la concentración final no exceda los 0.74 mg / ml.
- Mezcle manualmente la bolsa o el frasco de infusión efectuando un movimiento rotatorio. Como con todos los productos parenterales, se debe inspeccionar en forma visual para verificar la presencia de partículas de material o decoloración antes de proceder a su administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Cuando la solución de la infusión no sea transparente o presente precipitados, se debe desechar la solución.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizara de acuerdo con la normativa local.

## **Interacciones Medicamentosas**

El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo p450-3A (y por lo tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como ser la ciclosporina, el ketoconazol y la eritromicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una disminución del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, teletromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4. En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce a una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que la prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

La unión del docetaxel a proteínas es elevada (> 95%). Aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* del docetaxel con medicamentos administrados conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan a la unión del docetaxel a proteínas. Además, la dexametasona no afecta a la unión del docetaxel a proteínas. El docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas.

La farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. Datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Docetaxel mostró ser mutagénico *in vitro* en el test de micro núcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K1 en el test de micro núcleo *in vivo*,



en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO / HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Los efectos adversos sobre el testículo, observados en estudios de toxicidad en roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos y ratas y disminuye la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que este claramente indicado.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar el embarazo y si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

#### Lactancia

El docetaxel es una sustancia lipofílica pero no se sabe si se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debido a reacciones adversas potenciales sobre los niños lactantes, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con docetaxel.

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

#### Fertilidad

En estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina.

Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como se informen sobre la conservación del espermatozoides antes del tratamiento.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas. El contenido de alcohol en este medicamento y los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Por tanto, se debe advertir a los pacientes del impacto potencial para conducir o utilizar máquinas e informarles para que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos efectos adversos durante el tratamiento.

**REACCIONES ADVERSAS****Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones**

Las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel se han obtenido en:

- ✓ 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- ✓ 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- ✓ 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino
- ✓ 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab
- ✓ 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina
- ✓ 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona
- ✓ 1276 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida
- ✓ 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico, que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-FU
- ✓ 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-FU
- ✓ 545 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

Estas reacciones se describen utilizando el criterio de toxicidad común (NCI *Common toxicity Criteria*, grado 3 = G3; grado 3/4= G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1 /1.000 a < 1/100); raras

( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa: la mediana de los días hasta el punto más baja fue de 7 días y la mediana de duración de la neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Para la combinación con trastuzumab, se presentan reacciones adversas (de todos los grados) notificadas en  $\geq 10\%$ . Se produjo una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas G 4 (34% frente a 23%) en el grupo tratado con la asociación con trastuzumab, en comparación con la monoterapia de docetaxel.

En combinación con capecitabina, se presentan los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento ( $\geq 5\%$ ) notificados en un ensayo en fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden el tratamiento con antraciclinas.

Para la combinación con TDA y prednisona o prednisolona, las reacciones adversas aparecen durante los 6 ciclos de tratamiento con docetaxel y tienen al menos un 2% más de incidencia en el grupo de tratamiento con docetaxel en comparación con el grupo control, utilizando la escala de puntuación CTCAE.

Se han observado con frecuencia las siguientes reacciones adversas con docetaxel:

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, erupciones cutáneas con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o erupción cutánea /eritema generalizado.

Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una disminución de la dosis. Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

Toxicidad e la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por erupciones cutáneas, incluyendo, erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano – pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves de las uñas se caracterizan por hipo o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena.

Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menos frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizados con un aumento de peso de 3 o más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e	Infecciones (G3/4:	Infección asociada	

infestaciones	5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión, hemorragia	
trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); diarrea (G3/4: 4%); náuseas (G3/4: 4%); vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); dolor abdominal (grave: 1%); hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%), alteraciones de la uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el	Retención de líquidos (grave: 6,5%) astenia	Reacción en la zona de infusión, dolor torácico no	

lugar de administración	(grave: 11,2%); dolor	cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina en sangre (G3/4: < 5%); aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (G3/4: <4%); aumento de la ASAT (G3/4 <3%); aumento de la ALAT (G3/4: < 2%)	

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia.**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollan neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: un caso de alopecia no reversible al final del estudio. El 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulado: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Tabla de las reacciones adversas en CPNCP para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); anemia (G3/4: 10,8%); trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (no grave)
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 3,3%); estomatitis (G3/4: 1,7%); vómitos (G3/4: 0,8%); diarrea (G3/4: 1,7%)	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacciones cutáneas (G3/4: 0,8%)	Trastornos de las uñas (grave: 0,8%)
Trastornos musculo esquelético y del tejido conjuntivo		Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); retención de líquidos (grave: 0,8%); dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina en sangre (G3/4: < 2%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina

Clasificación de órganos del	Reacciones adversas muy	Reacciones adversas	Reacciones adversas poco
------------------------------	-------------------------	---------------------	--------------------------

sistema MedDRA	frecuentes	frecuentes	frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); anemia (G3/4: 9,4%); neutropenia febril; trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%);	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardiacos		Fallo cardíaco Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); vómitos (G3/4: 5%); diarrea (G3/4: 6,2%); estomatitis (G3/4: 7,8%) Estreñimiento	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; alteraciones de la uñas (grave: 0,4%); reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculo esquelético y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 8,1%); Retención de líquidos (grave: 1,2%); Dolor	Reacción en la zona de infusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina en sangre (G3/4: 2,5%); aumento de	Aumento de la ASAT (G3/4: <1%); aumento de la fosfatasa



		la ALAT (G3/4: <2,5%)	alcalina (G3/4: <1%).
--	--	--------------------------	--------------------------

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); anemia (G3/4: 6,9%); trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas (G3/4: 9,6%); vómitos (G3/4: 7,6%); diarrea (G3/4: 6,4%); estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; alteraciones de la uñas (grave: 0,7%); reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%),		
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de infusión, dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina en sangre (G3/4: 2,1%); aumento de la ALAT (G3/4: 1,3%)	Aumento de la ASAT (G3/4: 0,5%); aumento de la fosfatasa alcalina (G3/4: 0,3%).

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia, cefalea, disgeusia, hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo, conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis, dolor faringolaríngeo, nasofaringitis, disnea, tos, rinorrea.	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, eritema, erupciones cutáneas, alteraciones en las uñas	
Trastornos musculares	Mialgia, artralgia, dolor en extremidades, dolor óseo,	

esquelético y del tejido conjuntivo	dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, edema periférico, pirexia, fatiga, inflamación de las mucosas, dolor, síntomas catarrales, dolor torácico, escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab**

Trastornos cardíacos

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en el 2,2 % de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, comparado con ninguno de los pacientes a los que se les ha dado docetaxel en monoterapia. En el grupo tratado con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparada con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: la toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4: 32 % frente al 22%, según criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril /sepsis neutrópica en los pacientes tratado con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados solo con docetaxel).

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con capecitabina.

Clasificación de órganos del	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
------------------------------	------------------------------------	--------------------------------

sistema MedDRA		
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); parestesia (G3/4: < 1%)	Mareo; cefalea (G3/4: < 1%); neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%); tos (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); diarrea (G3/4: 14%); náuseas (G3/4: 6%); vómitos (G3/4: 4%); estreñimiento (G3/4: 1%); dolor abdominal (G3/4: 2%); dispepsia	Dolor abdominal superior, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano pie (G3/4: 24%); alopecia (G3/4: 6%); alteraciones en las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; erupción eritematosa (G3/4: < 1%), decoloración de las uñas; onicolisis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); artralgia (G3/4: 1%)	Dolor de extremidades (G3/4: < 1%); dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%); pirexia (G3/4: 1%); fatiga /debilidad (G3/4: 5%); edema periférico (G3/4: 1%)	Letargo, dolor
Exploraciones complementarias		Reducción de peso; aumento de la bilirrubina (G3/4: 9%)

Tabla de reacciones adversas en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardíacos		Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Erupción exfoliativa (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculo esquelético y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%)	

Tabla de reacciones adversas en cáncer de próstata sensible a las hormonas localmente avanzado o metastásico de alto riesgo para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
---	------------------------------------	--------------------------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 12%); anemia; neutropenia febril (G3/4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3/4: 1%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 2%); cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardiacos		Hipotensión (G3: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (G3: 1%); tos (G3: 0%); infección del tracto respiratorio superior (G3: 1%)	Faringitis (G3: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3: 3%); estomatitis (G3: 0%); estreñimiento (G3: 0%); náuseas (G3: 1%); dispepsia; dolor abdominal (G3: 0%); flatulencia	Vómitos (G3: 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3: 3%); cambios en las uñas (G3: 1%)	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3/4: 2%); síntomas seudogripales (G3: 0%); astenia (G3: 0%); retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%); candidiasis oral; hipocalcemia (G3: 0%); hipofosfatemia (G3/4: 1%); hipopotasemia (G3: 0%)

Tabla de las reacciones adversas para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con y sin compromiso ganglionar (datos conjuntos).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); infección neutropénica		

	(G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocitopenia (G3/4: 1,6%); neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); neurotoxicidad (G3/4: 0%); somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: < 0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%)	
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); estomatitis (G3/4: 6%); vómitos (G3/4: 4,2%); diarrea (G3/4: 3,4%); estreñimiento (G3/4: 0,4%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia persistente (< 3%); alteración de la piel (G3/4: 0,6%); alteración de la uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesquelético y del	Mialgia (G3/4: 0,7%); artralgia (G3/4: 0,2%)		

tejido conjuntivo			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%); pirexia (G3/4: NA); edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); disminución de peso (G3/4: 0,2%)	

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para terapia adyuvante con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida en pacientes con y sin ganglionar en cáncer de mama.**

Trastornos del sistema nervioso

En un estudio clínico, se diagnosticó una neuropatía sensorial periférica durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el brazo de pacientes que recibieron TAC y en 13 pacientes (2%) en la rama de FAC. al final del período de seguimiento (mediana 8 años), se observó que la neuropatía sensorial continuaba en 10 pacientes (1,3%) en al brazo de TAC y en 2 pacientes (0,3%) en la rama FAC.

En otro ensayo clínico, la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el período de tratamiento persistió en el período de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final de período de seguimiento (mediana 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2%) en la rama FAC.

Trastornos cardíacos

Un ensayo clínico, 26 pacientes (3,5%) en la rama TAC y 17 pacientes en el brazo FAC (2,3%) experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras



el periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en la rama FAC fallecieron debido a fallo cardíaco.

Otro estudio clínico, 3 pacientes (0,6%) en la rama TAC y 3 pacientes en el brazo FAC (0,6%) desarrollaron ICC durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (mediana 10 años y 5 meses), ningún paciente tenía ICC en el brazo TAC y un paciente en la rama FAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se notificó, en uno de los ensayos clínicos, la persistencia de alopecia en 687 de 744 pacientes (92,3%) del brazo TAC y en 645 de 736 pacientes (87,6%) de la rama FAC.

Al final del período de seguimiento (mediana 8 años), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes en el brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

En otro estudio clínico, la alopecia que se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento se observó que continuaba en 49 pacientes (9,2%) en la rama TAC y 35 pacientes (6,7%) en el grupo de FAC. La alopecia relacionada con el medicamento del estudio empezó o empeoró durante el periodo de seguimiento en 42 pacientes (7,9%) en el brazo TAC y 30 pacientes (5,8%) en la rama FAC. Al final del período de seguimiento (mediana 10 años y 5 meses), se observó alopecia que continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

La amenorrea, en uno de los ensayos clínicos, se inició durante el período de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia la que fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (mediana 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 (11,7%) en la rama FAC. En otro estudio, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en

el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4%) en la rama TAC y 5 pacientes (1%) en el brazo FAC. Al final del período de seguimiento (mediana 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3 %) en el brazo de TAC y en 4 pacientes (0,8%) en la rama de FAC.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

El edema periférico, en uno de los estudios, se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia, el que fue comunicado en 119 de 744 de los pacientes (16%) en el brazo TAC y en 23 de 736 pacientes (3,1%) en el brazo FAC. al final del periodo de seguimiento (mediana 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes (2,6%) en el grupo de TAC y en 4 pacientes (0,5%) en la rama de FAC.

En el mismo estudio, el linfedema se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia. Este fue comunicado en 11 de 744 pacientes (1,5%) en el brazo de TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia (mediana 8 años), se observó que el linfedema continuaba en 6 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y 1 paciente (0,1%) en el brazo FAC.

La astenia, comenzó durante el período de tratamiento y continua en la fase de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia y fue notificada en 236 de 744 pacientes (31,7%) en la rama de TAC y en 180 de 736 (24,5%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana de 8 años), se observó que la astenia continuaba en 29 pacientes (3,9%) en el brazo TAC y en 16 pacientes (2,2%) en el brazo FAC.

En otro estudio clínico, el edema periférico se inició durante la fase de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en la rama TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final de período de seguimiento (mediana 10 años y 5 meses), ningún paciente en la rama de TAC tuvo edema periférico y se observó que continuaba en un paciente (0,2%) en el brazo de FAC. En el mismo ensayo, se reportó, linfedema el que comenzó en la fase de terapia y persistió en el período de seguimiento en 5 pacientes (0,8%) en la rama de TAC y en dos pacientes

(0,4%) en el grupo de FAC. Al final de período de seguimiento, se observó que el linfedema continuaba en 4 pacientes (0,8%) en el brazo de TAC y en un 1 pacientes (0,2%) en el grupo de FAC.

La astenia que se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3%) en el brazo de TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del período de seguimiento, se observó que la astenia continuaba en 2 pacientes (0,4%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en la rama FAC.

#### Leucemia aguda /síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en uno de los estudios, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 de los pacientes (0,4%) del brazo TAC y en 1 de 736 (0,1%) en la rama FAC. Un paciente (0,1%) en el brazo TAC y 1 paciente (0,1%) del brazo FAC, fallecieron debido a la leucemia mieloblástica aguda (LMA) durante la fase de seguimiento (mediana 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes (0,3%) del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del brazo FAC.

Después de 10 años de seguimiento, en otro estudio, se comunicó leucemia aguda en 1 de 532 pacientes (0,2%) en el brazo TAC. No se notificaron casos en los pacientes en el brazo FAC. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente de los grupos de tratamiento.

#### Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo de TAC, la incidencia de neutropenia de grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria después de que fuera obligatorio.

Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis primaria

	Sin G-CSF en profilaxis primaria (n = 111) N (%)	Con G-CSF en profilaxis primaria (n = 421) N (%)
Neutropenia (G4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5)
Infección neutropénica	2 (1,8)	2 (1,2)

(G3/4)		
--------	--	--

Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-FU

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%) neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocitopenia (G3/4: 8,8%); neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 1%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); nauseas (G3/4: 16%); estomatitis (G3/4: 23,7%); vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1%); esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4%)	Erupción/prurito (G3/4: 0,7%); alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%); descamación cutánea (G3/4: 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 19%); Fiebre (G3/4: 2,3%); retención de líquidos (grave /amenaza de vida: 1%)	

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-FU**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 17,2% y el 13,5% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis secundaria en el 19,3% de los pacientes (10,7% de los ciclos). La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 12,1% y el 3,4% de los pacientes, cuando estos recibieron G-CSF en profilaxis y en el 15,6% y el 12,9% de los pacientes sin G-CSF en profilaxis.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para docetaxel (75 mg /m<sup>2</sup>) en combinación con cisplatino y 5-FU

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); anemia (G3/4: 9,2%); trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia; neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos del		Audición alterada	

oído y del laberinto			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); estomatitis (G3/4: 4%); diarrea (G3/4: 2,9%); vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento; esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); dolor abdominal; dispepsia; hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Erupciones/prurito; sequedad de la piel; descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); pirexia (G3/4: 0,6%); retención de líquidos; edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

**Quimioterapia de inducción seguida de quimio - radioterapia**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); anemia (G3/4: 12,4%); trombocitopenia (G3/4: 4%);		

	neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 12%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4:2%); neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); estomatitis (G3/4: 20,7%); vómitos (G3/4: 8,4%); diarrea (G3/4: 6,8%); esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12%); estreñimiento (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4%); erupciones/prurito	Sequedad de la piel; descamación cutánea	
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4%); pirexia (G3/4: 3,6%); retención de líquidos (G3/4: 1,2%); edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

### **Experiencia poscomercialización**

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluyendo el linfoma no Hodgkin, asociados con docetaxel cuando se usa en combinación con otros tratamientos anticancerosos conocidos por su asociación con segundas neoplasias malignas primarias. Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (poco frecuente) en estudios clínicos de registro en cáncer de mama con el régimen TAC.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Se han comunicado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel.

#### Trastornos del sistema nervioso

Se han observado casos raros de convulsiones o pérdida transitoria de conocimiento con la administración de docetaxel. Estas reacciones aparecen algunas veces durante la infusión del medicamento.

#### Trastornos oculares

En muy raras ocasiones se han comunicado casos de trastornos visuales transitorios (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que aparecieron normalmente durante la infusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la infusión. Se han notificado con rara frecuencia casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, como la obstrucción del conducto lagrimal, que trae como consecuencia un lagrimeo excesivo. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel



#### Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

#### Trastornos cardíacos

Rara vez se notificaron casos de infarto de miocardio.

Se ha comunicado arritmia ventricular, incluyendo, taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), algunas veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5\_FU y /o ciclofosfamida.

#### Trastornos vasculares

Se han comunicado, en forma muy infrecuente, acontecimientos tromboembólicos venosos.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distress respiratorio y casos de neumonía intersticial /neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio algunas veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

#### Trastornos gastrointestinales

Se han informado, con un potencial desenlace fatal, casos raros de enterocolitis, incluyendo colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica (frecuencia no conocida).

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal.

Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

#### Trastornos hepatobiliares

Muy rara vez se informó casos de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneas, erupciones bullosas como eritema multiforme y reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens Johnson, necrolisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada aguda, generalmente precedidas por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

#### Trastornos renales y urinarios

Se han comunicado insuficiencia renal y fallo renal. En aproximadamente un 20% de estos casos no hubo ningún factor de riesgo para fallo renal agudo tales como nefrotoxicidad concomitante a medicamentos y trastornos gastrointestinales.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han comunicado fenómenos de recall.

Se ha observado reacción de recall en el lugar de inyección (recurrencia de una reacción cutánea en el lugar de una extravasación anterior, después de la administración de docetaxel en un lugar diferente) (frecuencia no conocida)

La retención de líquidos no está acompañada de episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Raramente se informó casos de deshidratación o de edema pulmonar.

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se notificaron casos de desequilibrio electrolítico. Se comunicó casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se observó hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociados con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han notificado pocos casos de sobredosificación. No existe antídoto para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá permanecer hospitalizado en una unidad especializada donde deben monitorearse las funciones vitales. En caso de sobredosis, se espera una exacerbación de las reacciones adversas. Las complicaciones más precoces e importantes de la sobredosificación

pueden consistir en depresión medular, neurotoxicidad periférica y mucositis.. Los pacientes deberían recibir G-CSF tan pronto como se descubra la sobredosis. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666 / 2247

0800-444-8694

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6658 / 7777

0800-333-0160

### **PRESENTACIONES**

Vial monodosis de **DONATAXEL®** 20 mg/0,5 ml, acompañado de vial monodosis de diluyente.

Vial monodosis de **DONATAXEL®** 80 mg/2,0 ml, acompañando de vial monodosis de diluyente.

Una vez preparada, la dilución de **DONATAXEL®** debe utilizarse rápidamente

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Consérvese en heladera, a una temperatura entre (2 – 8)°C.

### **NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de ANMAT

0800-333-1234

49

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

**MANTÉNGASE ESTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**BIOPROFARMA BAGÓ S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200 Fax: (54-11) 4016-6222

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)

Elaborado en Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 48.205**

**Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°**

*Última revisión:*

*Código:*



N  N  elina ndrea  
 L 2 2 6 200   
50



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - prospectos - Certificado N48.205.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 50 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:17 -03:00

## PROYECTO DE ETIQUETA

**Solvente**  
**Donataxel® 20 mg**

**Composición:** Alcohol absoluto 237,9 mg; agua para inyección c.s.p. 1,83 ml.

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N°: 48205

Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - Rotulo solvente 20 mg - Certificado N48.205

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:48 -03:00

## PROYECTO DE ETIQUETA

**Solvente**  
**Donataxel® 80 mg**

**Composición:** Alcohol absoluto 951,6 mg; agua para inyección c.s.p. 7,32 ml.

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N°: 48205

Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - Rotulo solvente 80 mg - Certificado N48.205

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:33 -03:00

## **PROYECTO DE ETIQUETA**

**DONATAXEL®**  
**Docetaxel 20 mg**

Solución inyectable  
IV

Conservar entre 2 °C y 8 °C. Proteger de la luz.

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N°: 48205

Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - Rotulo 20 mg etiqueta - Certificado N48.205.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:27:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:27:25 -03:00

## PROYECTO DE ETIQUETA

**DONATAXEL®**  
**Docetaxel 80 mg**

Solución inyectable  
IV

Conservar entre 2 °C y 8 °C. Proteger de la luz.

Lote:

Vencimiento:

EMAMS. Certificado N°: 48205

Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - Rotulo 80 mg etiqueta - Certificado N48.205

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:26:59 -03:00

## PROYECTO DE ESTUCHE

**Donataxel®**  
**Docetaxel 20 mg**

**Solución inyectable**  
**Vía de administración: IV**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada  
1 frasco ampolla con 20 mg de Docetaxel  
1 frasco ampolla de solvente

**Composición:** Cada frasco ampolla contiene Docetaxel anhidro 20 mg. Excipientes: Ácido cítrico, Polisorbato 80, Ácido clorhídrico. Cada frasco ampolla de solvente contiene Alcohol absoluto, Agua para inyección.

**Posología y forma de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación y almacenamiento:** Conservar entre 2 °C y 8°C. Proteger de la luz.

**Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.**

**Bioprofarma Bagó S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina  
Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

**EMAMS.** Certificado N°: 48205



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - Rotulo 20 mg estuche - Certificado N48.205

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:27:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:27:41 -03:00

## PROYECTO DE ESTUCHE

**Donataxel®**  
**Docetaxel 80 mg**

**Solución inyectable**  
**Vía de administración: IV**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada  
1 frasco ampolla con 80 mg de Docetaxel  
1 frasco ampolla de solvente

**Composición:** Cada frasco ampolla contiene Docetaxel anhidro 80 mg. Excipientes: Ácido cítrico, Polisorbato 80, Ácido clorhídrico. Cada frasco ampolla de solvente contiene Alcohol absoluto, Agua para inyección.

**Posología y forma de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación y almacenamiento:** Conservar entre 2 °C y 8°C. Proteger de la luz.

**Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.**

**Bioprofarma Bagó S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina  
Dir. Téc.: Pablo G. Contino – Farmacéutico.

**EMAMS.** Certificado N°: 48205





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-67293865- BIOPROFARMA - Rotulo 80 mg estuche - Certificado N48.205

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.17 22:27:11 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.17 22:27:11 -03:00