



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

DISPOSICIÓN N° 0555

BUENOS AIRES, 20 ENE 2015

VISTO el Expediente n° 1-47-23153-12-8 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL, forma farmacéutica SOLUCION INYECTABLE, Certificado n° 48.983.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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



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

DISPOSICIÓN N°

0555

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos
n° 1490/92 y n° 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. para la
especialidad medicinal que se denominará DOCETAXEL TUTEUR la nueva
concentración de DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml, para la
forma farmacéutica SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA
CONCENTRADA, según datos característicos que se detallan en el Anexo
de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente
Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de
modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá
correr agregado al Certificado N° 48.983 en los términos de la Disposición
ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos para DOCETAXEL
ANHIDRO 20 mg/2 ml a fs. 514, 551 y 588; se desglosa fs. 514; y para
DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg/8 ml se desglosa fs. 516; y prospectos



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

DISPOSICIÓN N°

0555

obrantes de fs 481 a 511, 518 a 548, 555 a 585; se desglosa fs. 481 a 511.

ARTICULO 4°.- Inscribábase las nuevas concentraciones en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-23153-12-8

DISPOSICIÓN N°

0555

del
vr

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.983, y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- LUGAR DE ELABORACIÓN: LABORATORIOS IMA S.A.I.C.: PALPA 2862, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION HASTA EL GRANEL DEL FRASCO AMPOLLA DOCETAXEL CONCENTRADO Y ELABORACION HASTA EL GRANEL DE FRASCO AMPOLLA DISOLVENTE) Y TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: AV. JUAN DE GARAY 842/48, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 4873/00
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-10931-99-9
- NOMBRE COMERCIAL: DOCETAXEL TUTEUR
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: DOCETAXEL ANHIDRO
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA CONCENTRADA
- CONCENTRACIÓN: DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/2 ml



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

- EXCIPIENTES: ETANOL ABSOLUTO 792 mg, POLISORBATO 80 1,054 g, ACIDO CITRICO ANHIDRO 4 mg.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA TEFLONADA Y PRECINTO FLIP OFF, CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLA, (SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: DIECIOCHO (18) MESES; CONSERVADO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C. LA SOLUCION DE LA BOLSA DE PERFUSION DEBE SER UTILIZADA DENTRO DE UN PERIODO DE 6 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C, INCLUYENDO LA HORA DE PERFUSIÓN DEL PACIENTE.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- NOMBRE COMERCIAL (2): DOCETAXEL TUTEUR
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: DOCETAXEL ANHIDRO
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCION INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg/8 ml
- EXCIPIENTES: ETANOL ABSOLUTO 3,168 g, POLISORBATO 80 4,216 g, ACIDO CITRICO ANHIDRO 16 mg



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

- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA TEFLONADA Y PRECINTO FLIP OFF, CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 FRASCOS AMPOLLA (SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO).
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: DIECIOCHO (18) MESES; CONSERVADO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C. LA SOLUCION DE LA BOLSA DE PERFUSION DEBE SER UTILIZADA DENTRO DE UN PERIODO DE 6 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C, INCLUYENDO LA HORA DE PERFUSION DEL PACIENTE.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.


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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Certificado de Autorización n° 48.983, en la Ciudad de Buenos Aires, 20 ENE 2015

Expediente n° 1-47-23153-12-8

DISPOSICIÓN N°

0555


vr


Ing ROGELIO LÓPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

0555

T
TUTEUR

PROYECTO DE PROSPECTO

DOCETAXEL TUTEUR

DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



Venta bajo receta archivada

Industria argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/0,5 ml, inyectable endovenoso concentrado, contiene:** Docetaxel (anhidro) 20,0 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro.

Cada frasco de Solución Diluyente contiene: 1,5 ml de Solución de Etanol 13% p/p en agua para inyección.

Cada frasco ampolla de **DOCETAXEL TUTEUR 80 mg/2 ml, inyectable endovenoso concentrado, contiene:** Docetaxel (anhidro) 80,0 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro.

Cada frasco de Solución Diluyente contiene: 6,0 ml de Solución de Etanol 13% p/p en agua para inyección.

Cada frasco ampolla de **DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml, concentrado para solución para perfusión, contiene:** Docetaxel (anhidro) 20,0 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol absoluto.

Cada frasco ampolla de **DOCETAXEL TUTEUR 80 mg/8 ml, concentrado para solución para perfusión, contiene:** Docetaxel (anhidro) 80,0 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol absoluto.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01CD02

INDICACIONES

Cáncer de mama


DOCETAXEL TUTEUR en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado en el tratamiento adyuvante en pacientes con:

- Cáncer de mama operable con compromiso ganglionar.
- Cáncer de mama operable sin compromiso ganglionar.

Agosto / 12

1

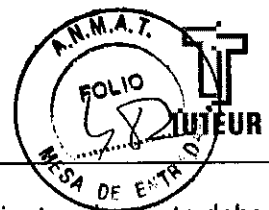

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

0553



En pacientes con Cáncer de mama operable sin compromiso ganglionar, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a pacientes candidatos a recibir quimioterapia de acuerdo a los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del cáncer de mama precoz.

DOCETAXEL TUTEUR en combinación con doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no hayan recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

DOCETAXEL TUTEUR, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de terapia citotóxica previa que debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

DOCETAXEL TUTEUR en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

DOCETAXEL TUTEUR 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 previa que haya incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas

DOCETAXEL TUTEUR está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, luego del fracaso de quimioterapia previa.

DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de pulmón a células no pequeñas no resecable, localmente avanzado o metastásico que no hayan recibido quimioterapia previa para esta enfermedad.

Cáncer de próstata

DOCETAXEL TUTEUR en combinación con prednisona o prednisolona está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de próstata metastásico hormonorefractario.

Adenocarcinoma gástrico

DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado en el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido el Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Cáncer de cabeza y cuello

DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado en el tratamiento de inducción de pacientes con Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos 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.

Agosto / 12

2

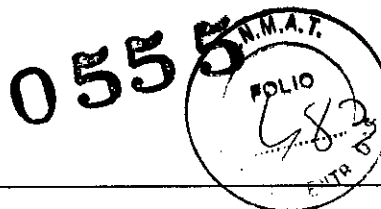

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



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

Efectos farmacodinámicos

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. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además Docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan 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

Absorción

La farmacocinética de Docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20 – 115 mg/m², en estudios de fase I. El perfil cinético de Docetaxel es dosis dependiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas para las fases α , β y γ de 4 minutos, 36 minutos y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta de Docetaxel desde el compartimento periférico.

Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 μ g/ml con una AUC correspondiente de 4,6 μ g.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m² 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 con ¹⁴C-Docetaxel se ha realizado en tres pacientes con cáncer. Docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces, después de un metabolismo oxidativo del grupo éster terc-butilo mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente el 6% y el 75% de la radiactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y tres secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

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 de fase I. La farmacocinética de Docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

Insuficiencia hepática

En un pequeño número de pacientes (n=23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT \geq 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con la fosfatasa alcalina \geq 2,5 veces el límite superior del rango normal), el aclaramiento total descendió hasta

Agosto / 12


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

0555



un 27% de media.

Retención de líquidos

El aclaramiento de 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

Doxorubicina

Cuando se utiliza en combinación, Docetaxel no afecta el aclaramiento de doxorubicina ni los niveles plasmáticos de doxorubicinol (un metabolito de doxorubicina). La farmacocinética de Docetaxel, doxorubicina 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 (Cmax y AUC) ni de Docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

Cisplatino

El aclaramiento de Docetaxel en terapia combinada con cisplatino o carboplatino fue similar al observado después de la monoterapia. El perfil farmacocinético de cisplatino administrado poco después de la perfusión de Docetaxel es similar al observado con cisplatino solo.

Cisplatino y 5-fluorouracilo

La administración combinada de Docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no presentó ninguna influencia sobre la farmacocinética de cada medicamento por separado.

Prednisona y Dexametasona

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de Docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes.

Prednisona

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

PREMEDICACIÓN

Para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluidos y reacciones de hipersensibilidad los pacientes deben ser pretratados.

Para el Cáncer de mama, de pulmón a células no pequeñas, gástrico y de cabeza y cuello, debe utilizarse premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (por ejemplo, 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el día antes de la administración de Docetaxel, a menos que esté contraindicada. No se ha comprobado la utilidad de los antihistamínicos en el control de la retención de líquidos. Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se pueden utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas como profilaxis.

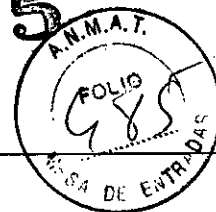
Para el Cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

0555



perfusión de Docetaxel.

Cáncer de mama

Para el tratamiento adyuvante del Cáncer de mama operable con o sin compromiso ganglionar, la dosis recomendada de DOCETAXEL TUTEUR es de 75 mg/m² administrado 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (esquema TAC) (ver también "**AJUSTES DE DOSIS DURANTE EL TRATAMIENTO**").

Para el tratamiento de pacientes con Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la posología recomendada para DOCETAXEL TUTEUR en monoterapia es de 100 mg/m². En tratamiento en primera línea, se administran 75 mg/m² de DOCETAXEL TUTEUR en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de DOCETAXEL TUTEUR es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, 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 éste era bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar su prospecto.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de DOCETAXEL TUTEUR es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas, seguido de un período de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo al área de superficie corporal, ver el prospecto de capecitabina.

Cáncer de pulmón a células no pequeñas

En pacientes que no han recibido quimioterapia previa para Cáncer de pulmón a células no pequeñas, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de DOCETAXEL TUTEUR, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30 – 60 minutos. Para el tratamiento luego del fracaso de una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada de DOCETAXEL TUTEUR es de 75 mg/m², como agente único.

Cáncer de próstata

La dosis recomendada de DOCETAXEL TUTEUR es de 75 mg/m². Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es de 75 mg/m² de DOCETAXEL TUTEUR en perfusión de 1 hora, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas en el día 1), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo por día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión de cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se deben emplear factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (ver también "**AJUSTES DE DOSIS DURANTE EL TRATAMIENTO**").

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y

0555



DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

posteriormente a la administración de cisplatino). Se pueden emplear factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica.

- **Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia**
Para el tratamiento de inducción del Carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m² de DOCETAXEL TUTEUR en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- **Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia**
Para el tratamiento de inducción del Carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m² de DOCETAXEL TUTEUR en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Para las modificaciones de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver los prospectos correspondientes.

AJUSTES DE DOSIS DURANTE EL TRATAMIENTO

General

No se debe administrar DOCETAXEL TUTEUR hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³.

En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con DOCETAXEL TUTEUR, se debe reducir la dosis de DOCETAXEL TUTEUR de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para Cáncer de mama

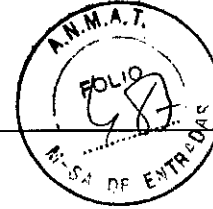
En pacientes que reciban DOCETAXEL TUTEUR concomitantemente con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para Cáncer de mama, debe considerarse el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de DOCETAXEL TUTEUR se debe reducir a 60 mg/m² para todos los ciclos posteriores.

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m².

En combinación con Cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de DOCETAXEL TUTEUR es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de DOCETAXEL TUTEUR a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver el prospecto correspondiente.

o

**DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL**

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

En combinación con Capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver el prospecto de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que continúe 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 desarrollan toxicidad Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1 y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de DOCETAXEL TUTEUR.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de DOCETAXEL TUTEUR.

Para las modificaciones posológicas de trastuzumab, ver el prospecto de trastuzumab.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas, se debe reducir la dosis de DOCETAXEL TUTEUR de 75 a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de DOCETAXEL TUTEUR de 60 mg/m² a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de DOCETAXEL TUTEUR de 75 mg/m² a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ciclos posteriores de DOCETAXEL TUTEUR hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm³. El tratamiento deberá suspenderse si estas toxicidades persisten. Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

Toxicidad	Ajuste de dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-FU. Segundo episodio: Reducir un 20% la dosis de DOCETAXEL TUTEUR.
Diarrea grado 4	Primer episodio: Reducir un 20% la dosis de DOCETAXEL TUTEUR y de 5-FU. Segundo episodio: Suspender el tratamiento.
Estomatitis / mucositis grado 3	Primer episodio: Reducir un 20% la dosis de 5-FU. Segundo episodio: Suspender sólo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes. Tercer episodio: Reducir un 20% la dosis de DOCETAXEL TUTEUR.
Estomatitis / mucositis grado 4	Primer episodio: Suspender sólo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes. Segundo episodio: Reducir un 20% la dosis de DOCETAXEL TUTEUR.

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver los prospectos correspondientes.


En el estudio pivotal de CECC no operable y localmente avanzado, en los pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluida neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se aconsejó utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo, en los días 6-15) en los siguientes ciclos.

Poblaciones especialesPacientes con alteración de la función hepática

Agosto / 12

7


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

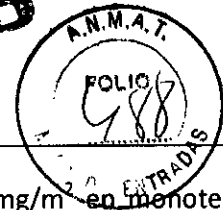

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

0555



En base a los datos farmacocinéticos con Docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de DOCETAXEL TUTEUR es de 75 mg/m². En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, DOCETAXEL TUTEUR no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de dosis.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de Adenocarcinoma gástrico, se excluyeron a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociados con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor a 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar DOCETAXEL TUTEUR a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de dosis. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con Docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica

Aun no se ha establecido la seguridad y eficacia de Docetaxel en Carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

DOCETAXEL TUTEUR no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de Cáncer de mama, Cáncer de pulmón a células no pequeñas, Cáncer de próstata, Carcinoma 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 reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver prospecto de capecitabina).

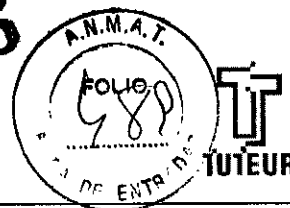
PRECAUCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN

DOCETAXEL TUTEUR es un medicamento antineoplásico y al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones en su manipulación y en la preparación de las soluciones de DOCETAXEL TUTEUR. Se recomienda utilizar guantes.

Si se produce contacto del concentrado de DOCETAXEL TUTEUR o de la solución de perfusión con la piel, se debe lavar inmediata y minuciosamente la piel con agua y jabón. Si el concentrado de DOCETAXEL TUTEUR o la solución de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

La administración de DOCETAXEL **debe ser endovenosa**. Es extremadamente importante que la aguja o catéter endovenoso sea colocado adecuadamente antes de que se inyecte DOCETAXEL TUTEUR. La extravasación durante la administración endovenosa de DOCETAXEL TUTEUR, el contacto con el tejido circundante puede provocar una considerable irritación, necrosis local y/o tromboflebitis. Si hay evidencias de extravasación, se debe discontinuar la administración inmediatamente y cualquier porción remanente debe inyectarse en otra vena.

0555



DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

*Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml*

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml, Inyectable endovenoso concentrado

Reconstitución de la solución

Preparación y precauciones para su administración:

DOCETAXEL TUTEUR inyectable endovenoso concentrado debe diluirse para la administración. Se ruega seguir las instrucciones para su preparación que se incluyen a continuación.

A - Preparación de la solución de premezclado

- 1- Saque del refrigerador la cantidad apropiada de viales de DOCETAXEL TUTEUR inyectable endovenoso concentrado y diluyente. Permita que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- 2- Retire asépticamente el contenido completo del vial de diluyente con una jeringa y transfiera el contenido al vial de DOCETAXEL TUTEUR inyectable endovenoso concentrado.
- 3- Agite suavemente cada vial de premezclado durante aproximadamente 15 segundos para asegurar una mezcla completa del concentrado y el diluyente.
- 4- La solución de premezclado de DOCETAXEL TUTEUR (10 mg de Docetaxel/ml) debe ser transparente, aunque puede haber algo de espuma en la parte superior de la solución debido al polisorbato 80. Deje reposar la solución de premezclado 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.

La solución premezcla debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación; no obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un período de 8 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

B - Preparación de la solución para perfusión


- 1- Retire asépticamente la cantidad necesaria de la premezcla de DOCETAXEL TUTEUR con una jeringa calibrada e inyecte el volumen necesario de la solución de premezclado en una bolsa o envase de perfusión de 250 mg/ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5% para producir una concentración final de 0,74 mg/ml.
- 2- Mezcle a fondo la solución mediante rotación manual.
- 3- Como con todos los productos parenterales, se debe inspeccionar en forma visual a DOCETAXEL TUTEUR para verificar la presencia de partículas de material o de coloración antes de proceder a su administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Cuando la solución premezclada de DOCETAXEL TUTEUR para inyección o la solución de la perfusión no sea transparente o presente precipitados, se debe desechar la solución.

La solución para perfusión de DOCETAXEL TUTEUR debe ser utilizada dentro de un período de 4 horas y debe ser administrada en forma endovenosa, durante 1 hora, a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de iluminación.

NO se recomienda el contacto de la solución concentrada de DOCETAXEL TUTEUR con equipamiento o dispositivos que contengan PVC a fin de disminuir la exposición de los pacientes al DEHF (di-2-etilhexilftalato) que puede removerse de los sets y bolsas de perfusión. La dilución final de DOCETAXEL TUTEUR debe ser colocada en contenedores de vidrio o de plástico del tipo del polipropileno y administrada a través de guías de perfusión de polietileno.

Agosto / 12


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

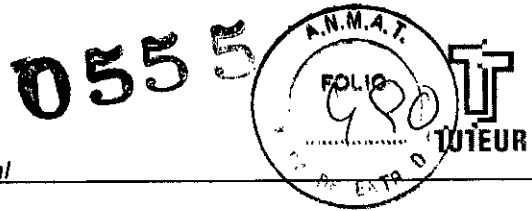

Farm. Edgardo Castagnoli
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

9

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml, Concentrado para solución para perfusión

NO UTILIZAR este medicamento (DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml, concentrado para solución para perfusión, en un solo vial) con otros medicamentos que contengan Docetaxel en 2 viales (concentrado y diluyente).

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml, concentrado para solución para perfusión **NO** requiere una dilución previa con un solvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.

Cada vial es único y debe utilizarse de forma inmediata.

Si los viales se conservan en heladera, dejar la cantidad necesaria de DOCETAXEL TUTEUR, concentrado para solución para perfusión unos 5 minutos antes de su uso a una temperatura inferior a 25°C. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 vial de DOCETAXEL TUTEUR, concentrado para solución para perfusión, para obtener la dosis requerida para el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de DOCETAXEL TUTEUR, concentrado para solución para perfusión, utilizando una jeringa calibrada con una aguja.

La concentración de Docetaxel en el vial de DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml es de 10 mg/ml.

El volumen necesario de DOCETAXEL TUTEUR, concentrado para solución para perfusión, debe inyectarse de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa de perfusión de 250 ml, que contenga una solución para inyección de dextrosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9%.

Si se requiere una dosis superior de 190 mg de Docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de Docetaxel.

Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento rotatorio.

La solución de la bolsa de perfusión debe ser utilizada dentro de un período 6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de DOCETAXEL TUTEUR se debe inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

Manipuleo y eliminación

Se deben considerar los procedimientos para el manipuleo adecuado y la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³.

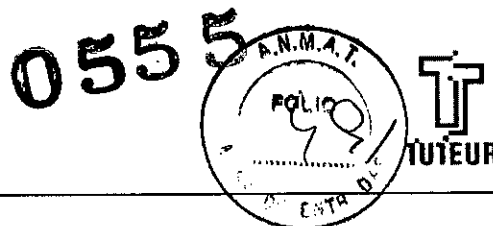
Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Las contraindicaciones de otros medicamentos se aplican asimismo cuando se combinan con Docetaxel.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



ADVERTENCIAS

En Cáncer de mama y Cáncer de pulmón a células no pequeñas, la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de Docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el Cáncer de próstata, la premedicación son 8 mg de dexametasona, vía oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión 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 un monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban Docetaxel. Los pacientes serán tratados nuevamente con Docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³.

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

En los pacientes tratados con Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando recibieron factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir factores estimulantes de colonias granulocíticas 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 doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), la neutropenia febril y/o infección neutropénica se desarrolló en un menor índice cuando los pacientes recibieron factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis primaria. Debe considerarse el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis primaria para los pacientes con Cáncer de mama que reciben terapia adyuvante con TAC, para reducir el riesgo de una neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente vigilados.

Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión 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 rash/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.

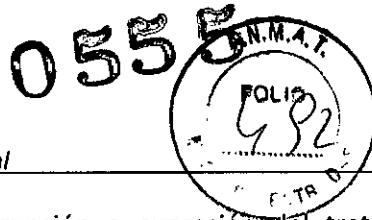
Reacciones cutáneas

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

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



seguidas de descamación que han conducido a la interrupción o supresión del tratamiento con Docetaxel.

Retención de líquidos

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de Docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis, 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/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo.

En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el Docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de Adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar Docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción 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 con la función renal gravemente alterada tratados con Docetaxel.

Sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción 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 ejemplo, cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardíaca.

Otras

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

Agosto / 12


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

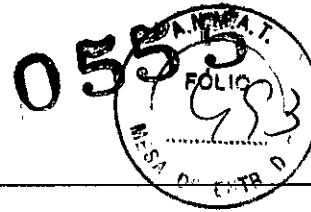

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

12

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



PRECAUCIONES

Precauciones adicionales de empleo en el tratamiento adyuvante del Cáncer de mama

Neutropenia comprometida

Debe considerarse el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas y una reducción 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 valoradas y tratadas de forma inmediata.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Leucemia

En los pacientes tratados con Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se requiere un seguimiento hematológico por el riesgo de mielodisplasia o leucemia mieloide retardadas.

Pacientes de edad avanzada

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

Excipientes

Este medicamento contiene etanol (alcohol).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo de Docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

La unión de Docetaxel a proteínas es elevada (> 95%). Aunque no se han investigado formalmente las

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

posibles interacciones *in vivo* de Docetaxel con medicamentos administrados conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoina, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan la unión de Docetaxel a proteínas. Además, la dexametasona no afecta la unión de Docetaxel a proteínas. Docetaxel no afecta la unión de digoxina a proteínas.

La farmacocinética de Docetaxel, doxorubicina 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 obtenido con carboplatino en monoterapia.

La farmacocinética de Docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. 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.

Se han notificado casos clínicos que se correspondieron con un aumento de la toxicidad de Docetaxel cuando se combinó con ritonavir. El mecanismo de esta interacción es una inhibición del CYP3A4, la principal isoenzima implicada en el metabolismo de Docetaxel por ritonavir. Basándose en la extrapolación de un estudio farmacocinético en 7 pacientes con ketoconazol, se considera una reducción de la dosis de Docetaxel del 50% si los pacientes requieren una coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4 tal como los antifúngicos azólicos, ritonavir y algunos macrólidos (claritromicina, telitromicina).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con Docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar quedar embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico.

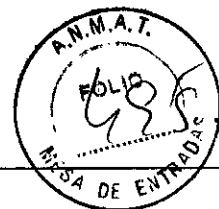
Lactancia

Docetaxel es una sustancia lipofílica, pero aún no se ha determinado 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.

Fertilidad

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. En estudios preclínicos, Docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina. Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con Docetaxel no procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

055



DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Carcinogenicidad y Mutagenicidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de Docetaxel.

Docetaxel se ha demostrado mutagénico *in vitro* en el test de micronúcleos y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K₁ y en el test de micronúcleos *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.

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Docetaxel en niños.

Uso en pacientes de edad avanzada

Basándose en la farmacocinética de la población no existen instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada.

REACCIONES ADVERSAS

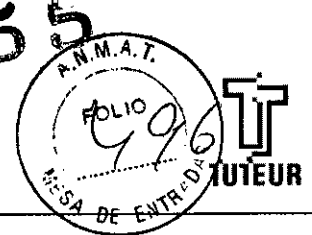
Las reacciones adversas consideradas como posibles o probablemente relacionadas con la administración de Docetaxel se han observado en:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² 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 (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1.000); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (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.

0555



DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

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 bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) 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 quimioterapéuticos.

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 de grado 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 estudio fase III en pacientes con Cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina.

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, rash 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 rash/eritema generalizado.

Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción 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.

Trastornos de 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 rash, 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 en 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 menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 o más Kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

Agosto / 12

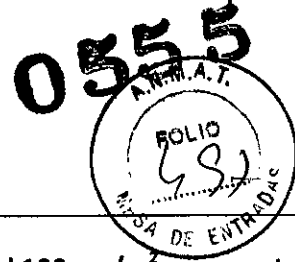

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

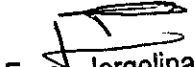
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml


**Listado de las reacciones adversas en Cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia:**

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%; incluyendo sepsis y neumonía mortal en el 1,7%)	Infección asociada 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 de 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 las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<4%); Aumento de AST G3/4	

Agosto / 12

17

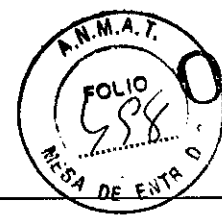

Farm. Jorgelina Ferrini
 Co - Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


 Farm. Edgardo Castagna
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



		(<3%); Aumento de ALT G3/4 (<2%)	
--	--	--	--

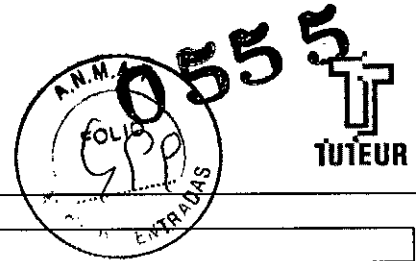
Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en Cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapiaTrastornos de la sangre y del sistema linfático**Raros:** Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.Trastornos del sistema nerviosoSe dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con Docetaxel a 100 mg/m² 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 administraciónLa mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m² 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 acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.**Listado de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² 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 de 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)	Alteraciones de las uñas (grave 0,8%)
Trastornos musculoesqueléticos y		Mialgia

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



del tejido conjuntivo		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2%)

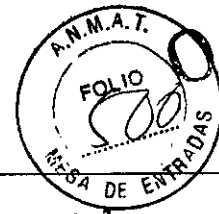
Listado de reacciones adversas en Cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (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 de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos 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 perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<2,5%)	Aumento de AST G3/4 (<1%); Aumento de ALT G3/4 (<1%)

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



555
TUTEUR

Listado de las reacciones adversas en Cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de 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	Náuseas (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 las uñas (grave: 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos 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 perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

Agosto / 12

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Apoderada
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

20

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml


Listado de las reacciones adversas en Cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² 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 de 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; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en las extremidades; Dolor óseo; 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/m² en combinación con trastuzumab
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/m² de Docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril / sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y Docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con Docetaxel).

Trastornos cardíacos

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en el 2,2% de los pacientes que recibieron Docetaxel con trastuzumab, comparado con el 0% 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

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con Docetaxel en monoterapia.

Listado de las reacciones adversas en Cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² en combinación con capecitabina

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
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 de 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%)	Mareos; 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 de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: <1%); Decoloración de las uñas; Onicosis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en las 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 bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

Listado de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² 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%)	Candidiasis oral (G3/4: <1%)
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 sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (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)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos 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%)	

Listado de las reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con compromiso ganglionar y sin compromiso ganglionar en Cáncer de mama

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 de 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%)	

0555

**DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL**

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: <0,1%); Alteración de la piel (G3/4: 0,6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
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 la terapia adyuvante con Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con compromiso ganglionar y sin compromiso ganglionar en Cáncer de mama

Trastornos del sistema nervioso

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el seguimiento en 10 de los 84 pacientes que presentaron neuropatía sensorial periférica al final de la quimioterapia en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAC vs. FAC ganglios (+)).

Trastornos cardíacos

En el estudio TAC vs. FAC ganglios (+), 26 pacientes (3,5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el período de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC fallecieron debido a fallo cardíaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAC vs. FAC ganglios (+), se notificó que la alopecia persistió en 687 pacientes del brazo TAC y en 645 pacientes del brazo FAC en el período de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del período de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (4,2%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,4%).

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAC vs. FAC ganglios (+) se observó que la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 121 de las 202 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el estudio TAC vs. FAC ganglios (+), se observó que el edema periférico continuaba en 19 de los 119 pacientes que presentaron edema periférico en el brazo TAC y en 4 pacientes de las 23 pacientes con edema periférico en el brazo FAC.

En el estudio TAC vs. FAC ganglios (-) se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

Leucemia aguda / síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAC vs. FAC ganglios (+), se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes en el brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC.

A los 77 meses, mediana del tiempo de seguimiento, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) que habían recibido Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida del estudio TAC vs. FAC ganglios (-). No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio TAC vs. FAC ganglios (-), 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 factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis primaria TAC vs. FAC ganglios (-)

	Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)	Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	2 (1,2)

Listado de las reacciones adversas en Adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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	

0553



DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

*Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml*

Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de 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 del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash/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: 19,0%); 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/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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 factores estimulantes de colonias granulocíticas. Se utilizaron factores estimulantes de colonias granulocíticas 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 factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis y en el 15,6% y el 12,9% de los pacientes sin factores estimulantes de colonias granulocíticas en profilaxis.

Listado de las reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

- 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 (incluidos 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: 1,7%)	Neutropenia febril	

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



	5,2%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de 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 oído y del laberinto		Audición alterada	
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: 4,0%); 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%)	Rash/prurito; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia

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 (incluidos 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: 0,6%)		

Agosto / 12

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

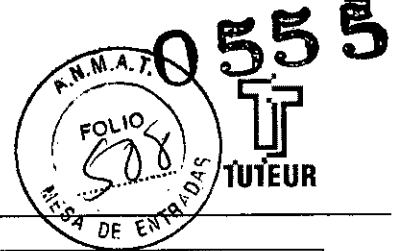
Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

27

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



	4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); 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: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Nauseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/Disfagia/Odinofagia (G3/4: 12,0%); 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: 4,0%); Rash/Prurito	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); Piresis (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 post-comercializaciónNeoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico relacionados con Docetaxel, cuando se ha utilizado en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia.

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.

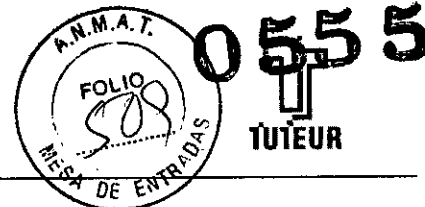
Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

Se han notificado casos muy raros de trastornos visuales transitorios (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que aparecieron normalmente durante la perfusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la perfusión. 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.

Trastornos del oído y del laberinto

Se han notificado casos raros de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos raros de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente 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 y fibrosis pulmonar, 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 notificado casos raros de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos muy raros 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 muy raros de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos efectos. Se han notificado con Docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia persistente.

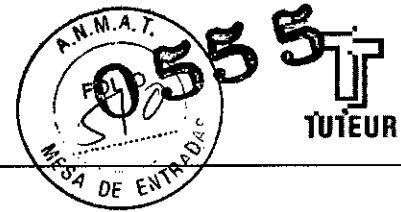
Trastornos renales y urinarios

Se han notificado 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.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo (recall) de radiación.

La retención de líquidos no está acompañada de episodios agudos de oliguria o hipotensión. Raramente se han notificado casos de deshidratación o de edema pulmonar.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han notificado pocos casos de sobredosificación. No existe antídoto conocido para la sobredosificación con Docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá ingresar en una unidad especializada y las funciones vitales deberán ser monitorizadas muy estrictamente. En caso de sobredosis, se espera un empeoramiento 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 una terapia con factores estimulantes de colonias granulocíticas tan pronto como sea posible desde que se tome conocimiento de la sobredosificación. 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
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml, Inyectable endovenoso concentrado

Almacenar los viales sin abrir en el refrigerador, a una temperatura entre 2 y 8 °C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

El congelamiento no afecta al producto en forma adversa.

La solución de premezclado de DOCETAXEL TUTEUR (10 mg DOCETAXEL/ml) debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación; no obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un período de 8 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

La solución para perfusión de DOCETAXEL TUTEUR completamente preparada (ya sea en solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5%) debe ser utilizada dentro de un período de 4 horas y debe ser administrada en forma endovenosa, durante 1 hora, a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de iluminación.

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml, Concentrado para solución para perfusión

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución para perfusión de

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Injectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml



0555
TUTEUR

DOCETAXEL TUTEUR es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este período de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa).

La solución de perfusión de DOCETAXEL TUTEUR está sobresaturada, por tanto puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no se debe utilizar y debe desecharse.

PRESENTACIÓN

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml, Injectable endovenoso concentrado: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de concentrado + 1 frasco ampolla de solución diluyente.

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml, Concentrado para solución para perfusión: Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 frascos ampolla, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 48.983

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

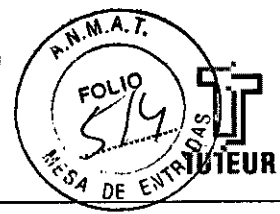
ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml

0553



PROYECTO DE RÓTULO

DOCETAXEL TUTEUR

DOCETAXEL

Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/2 ml, concentrado para solución para perfusión, contiene: Docetaxel (anhidro) 20,0 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol absoluto.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 48.983

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 2, 3, 4, 5 y 6 frascos ampolla.

DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

*Inyectable endovenoso concentrado 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg/2 ml y 80 mg/8 ml*



PROYECTO DE RÓTULO

DOCETAXEL TUTEUR

DOCETAXEL

Concentrado para solución para perfusión 80 mg/8 ml

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de DOCETAXEL TUTEUR 80 mg/8 ml, concentrado para solución para perfusión, contiene: Docetaxel (anhidro) 80,0 mg. Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol absoluto.

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 48.983

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 2, 3, 4, 5 y 6 frascos ampolla.

Agosto / 12

Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

36