



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-66608436-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-66608436-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL ANHIDRO Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE EV CONCENTRADO, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/0,5 ml – 80 mg/2 ml – CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/2 ml – 80 mg/8ml; aprobada por Certificado N° 48.983.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

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., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL ANHIDRO Forma farmacéutica

y concentración: INYECTABLE EV CONCENTRADO, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/0,5 ml – 80 mg/2 ml – CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/2 ml – 80 mg/8ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-37432145-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-37432285-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.983 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-66608436-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.05.21 14:26:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.21 14:26:53 -0300'

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 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

Taxanos

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

En pacientes con Cáncer de Mama operable sin compromiso ganglionar, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a los que son candidatos para recibir quimioterapia de acuerdo con 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 localmente avanzado o metastásico 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 localmente avanzado o metastásico 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 sobreexpresen 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

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
GERADO

Farm. Jorgelina Ferrin

Co-Directora Técnica

Página 168 de 323
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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



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 reseccable, 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.

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 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.

Eficacia y seguridad clínica

Cáncer de Mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

Pacientes con Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar (Estudio 1)

Los datos de un estudio multicéntrico randomizado abierto apoyan el uso de Docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar y escala de rendimiento de Karnofsky (KPS) $\geq 80\%$, entre los 18 y los 70 años. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4 o más), se randomizaron 1491 pacientes para recibir Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección. Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacina por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jugetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 169 de 220

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 último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos (RE) positivos y/o de progesterona (RP) recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un período de 5 años. La radioterapia adyuvante se prescribió según las directrices vigentes en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los que recibieron FAC.

Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de sobrevida libre de enfermedad (SLE), lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes alcanzaron los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La SLE fue la variable principal de eficacia y la sobrevida global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

Se realizó un análisis final con una mediana real de seguimiento de 96 meses. Se demostró una SLE significativamente mayor en el grupo TAC, comparado con el grupo FAC. La incidencia de recidivas a los 10 años se redujo en los pacientes que recibieron TAC comparado con los que habían recibido FAC (39% frente al 45%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo del 6% (p=0,0043). La SG a los 10 años fue también significativamente mayor con TAC comparado con FAC (76% frente al 69%, respectivamente), con una reducción absoluta del riesgo de muerte del 7% (p=0,002). Como el beneficio observado en pacientes con 4 o más ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la SLE y a la SG, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o más ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

Globalmente, los resultados del estudio demuestran una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC.

Se analizaron los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Sobrevida libre de enfermedad			Sobrevida global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p=	Razón de riesgo*	IC 95%	p=
Nº de ganglios positivos							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4 o más	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

*Una razón de riesgo menor que 1 indica que TAC está asociado a una mayor sobrevida libre de enfermedad comparado con FAC

Pacientes con Cáncer de Mama operable, sin compromiso ganglionar, susceptibles de recibir quimioterapia (Estudio 2)

Los datos de un estudio multicéntrico abierto randomizado apoyan el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con Cáncer de Mama operable sin compromiso ganglionar candidatos para recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), o 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante del Cáncer de Mama operable sin compromiso ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St. Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear [grado 2 a 3] y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber randomizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo con

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

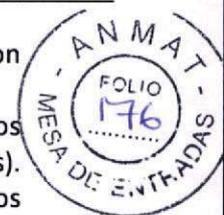
IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. **Jorgelina Ferrini**

Co-Directora Técnica
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



la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los que recibieron FAC.

Se realizó un análisis primario y uno actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento de más de 5 años (tiempo de seguimiento mediano de 77 meses). El análisis actualizado se realizó cuando todos llegaron a su visita de seguimiento de los 10 años (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) a menos que tuvieran un acontecimiento de SLE o salieran del seguimiento anteriormente. La SLE fue la variable principal y la SG la variable secundaria de eficacia.

En el tiempo mediano de seguimiento de 77 meses, se ha demostrado una SLE significativamente mayor en el grupo TAC frente al FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos=0,68; IC 95%: 0,49-0,93, p=0,01). En el tiempo mediano de seguimiento de 10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5% de reducción del riesgo de recaídas comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos=0,84, IC 95%: 0,65-1,68, p=0,1646). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

En el tiempo mediano de seguimiento de 77 meses, la SG fue mayor en el grupo TAC, cuyos pacientes presentaron una reducción del 24% en el riesgo de muerte frente al grupo FAC (razón de riesgos=0,76; IC 95%: 0,46-1,26, p=0,29). No obstante, la distribución de SG no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

En el tiempo mediano de seguimiento de 10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron 9% de reducción del riesgo de muerte comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos=0,91, IC 95%: 0,63-1,32). La tasa de sobrevida fue 93,7% en el grupo TAC y 91,4% en el grupo FAC a los 8 años de seguimiento, y 91,3% en el grupo TAC y 89% en el grupo FAC a los 10 años de seguimiento.

La relación beneficio-riesgo positivo para TAC comparado con FAC permanece inalterado.

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC se analizaron de acuerdo a los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva en el análisis principal (con tiempo mediano de seguimiento de 77 meses) (ver siguiente tabla):

Análisis de subgrupos-Estudio de tratamiento adyuvante en pacientes con Cáncer de Mama sin compromiso ganglionar (Análisis de intención de tratamiento -ITT-)

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Sobrevida libre de enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC 95%
Total	539	0,68	0,49 - 0,93
Categoría 1 de edad			
<50 años	260	0,67	0,43 - 1,05
≥50 años	279	0,67	0,43 - 1,05
Categoría 2 de edad			
<35 años	42	0,31	0,11 - 0,89
≥35 años	497	0,73	0,52 - 1,01
Estado del receptor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,45 - 1,1
Positivo	344	0,62	0,4 - 0,97
Tamaño del tumor			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43 - 1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45 - 1,04
Grado histológico			
Grado1 (incluidos grados no valorados)	64	0,79	0,24 - 2,6
Grado 2	216	0,77	0,46 - 1,3
Grado 3	259	0,59	0,39 - 0,9
Estado menopáusico			
Premenopausia	285	0,64	0,40 - 1
Posmenopausia	254	0,72	0,47 - 1,12

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. **Jorgelina Ferrini**

Co-Directora Técnica

Página 07 de 23 C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

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



*una razón de riesgos (TAC/FAC) menor de 1 indica que TAC está relacionado con una mayor sobrevida libre de enfermedad frente a FAC.

El análisis exploratorio de subgrupos de la SLE en los pacientes que cumplen el criterio quimioterápico de St. Gallen 2009– (población ITT) se presenta a continuación:

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n=539)	(n=521)	(IC 95%)	p=
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia ^a				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Si	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

RE = receptor de estrógenos

RP = receptor de progesterona

^aRE/RP negativo o grado 3 o tamaño del tumor >5 cm

Para la razón de riesgos estimada se utilizó el modelo de riesgos proporcional de Cox con el grupo de tratamiento como factor.

Docetaxel en monoterapia

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos randomizados Fase III con Docetaxel, a la dosis y pauta recomendadas de 100 mg/m² administrado cada 3 semanas, los cuales incluyen 326 pacientes con Cáncer de Mama metastásico que no respondieron a una terapia con agentes alquilantes y 392 que no respondieron a un tratamiento previo con antraciclina.

Docetaxel fue comparado con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas) en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes alquilantes. Sin afectar al tiempo de sobrevida total (Docetaxel 15 meses frente a doxorubicina 14 meses, p=0,38) ni al tiempo hasta la progresión (THP) (Docetaxel 27 semanas frente a doxorubicina 23 semanas, p=0,54), Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (52% frente a 37%, p=0,01) y redujo el tiempo de respuesta (12 semanas frente a 23 semanas, p=0,007). Tres pacientes tratados con Docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a la retención de líquidos, mientras 15 de los tratados con doxorubicina (9%) lo hicieron por la toxicidad cardíaca (3 casos de insuficiencia cardíaca congestiva mortal).

Docetaxel fue comparado con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas) en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con antraciclinas. Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (33% frente a 12%, p=0,0001), prolongó el THP (19 semanas frente a 11 semanas, p=0,0004) y prolongó la sobrevida total (11 meses frente a 9 meses, p=0,01).

A lo largo de estos estudios Fase III, el perfil de seguridad de Docetaxel se correspondió con el perfil de seguridad observado en los estudios en Fase II (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se ha llevado a cabo un estudio abierto, multicéntrico, randomizado Fase III para comparar Docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de Cáncer de Mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo incluyó una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de Docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

Docetaxel prolongó la mediana del tiempo de progresión (24,6 semanas frente a 15,6 semanas; p<0,01) y la mediana de la sobrevida (15,3 meses frente a 12,7 meses; p=0,03), sin alterar la variable principal, la tasa de respuesta global (TRG) (32% frente a 25%, p=0,10).

Se observaron más reacciones adversas graves grado 3/4 con la monoterapia de Docetaxel (55,4%) que con paclitaxel (23,0%).

Docetaxel en combinación con doxorubicina

Se ha llevado a cabo un estudio randomizado Fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (de 50 mg/m²) en combinación con Docetaxel

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

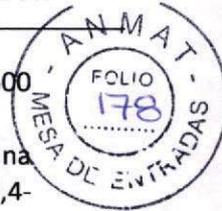
Farm. ~~Jorgelina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
Página 172 de 231

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

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



(75 mg/m²) (grupo AT) frente a doxorubicina (de 60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes fueron administrados en el día 1 cada 3 semanas.

- El THP fue significativamente más largo en el grupo AT frente al grupo AC, p=0,0138. La mediana del THP fue de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4-42,1) en el grupo AT y 31,9 semanas (IC 95%: 27,4-36,0) en el grupo AC.
- La TRG fue significativamente mayor en el grupo AT frente al grupo AC, p=0,009. La TRG fue de 59,3% (IC 95%: 52,8-65,9) en el grupo AT y 46,5% (IC 95%: 39,8-53,2) en el grupo AC.

En este estudio, el grupo AT mostró una mayor incidencia en neutropenia grave (90% frente al 68,6%), neutropenia febril (33,3% frente al 10%), infección (8% frente al 2,4%), diarrea (7,5% frente al 1,4%), astenia (8,5% frente al 2,4%) y dolor (2,8% frente al 0%) que el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una incidencia de anemia grave mayor que el grupo AT (15,8% frente al 8,5%) y una mayor incidencia de toxicidad cardíaca severa: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), disminución absoluta de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) $\geq 20\%$ (13,1% frente al 6,1%), disminución absoluta de la FEVI $\geq 30\%$ (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes asociadas a toxicidad en un paciente del grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 debido a shock séptico y 3 causadas por insuficiencia cardíaca congestiva).

En ambos grupos, la calidad de vida (QoL) determinada por el cuestionario EORTC fue similar y estable durante el tratamiento y el seguimiento.

Docetaxel en combinación con trastuzumab

Docetaxel en combinación con trastuzumab se estudió para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama metastásico con sobreexpresión de HER2 y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se asignaron aleatoriamente 186 pacientes para recibir Docetaxel (100 mg/m²) con o sin trastuzumab: el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia previa en adyuvancia basada en una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían recibido previamente antraciclinas en adyuvancia como los que no. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este ensayo pivotal fue inmunohistoquímica (IHQ). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y el 95% de los pacientes introducidos presentaban enfermedad que era IHQ 3+ y/o FISH positivo. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

Parámetro	Docetaxel con trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
Tasa de respuesta (IC 95%)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 95%)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Mediana del THP (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana de la sobrevida (meses) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-NE)	22,1 ² (17,6-28,9)

THP = tiempo hasta la progresión; NE indica que no se pudo estimar o que no se pudo alcanzar.

¹Set completo de análisis (intención de tratamiento)

² Mediana de la sobrevida estimada

Docetaxel en combinación con Capecitabina

Los datos procedentes de un estudio clínico Fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de Docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Docetaxel (75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con Docetaxel solo (100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

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

Página 175 de 325

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



La sobrevida resultó mayor en el grupo de tratamiento combinado de Docetaxel con capecitabina ($p=0,0126$). La mediana de sobrevida fue 442 días (Docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (Docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (Docetaxel + capecitabina) frente a 29,7% (Docetaxel sólo); $p=0,0058$. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación Docetaxel + capecitabina ($p<0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (Docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (Docetaxel solo).

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio Fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la SG fueron significativamente mayores para Docetaxel a 75 mg/m² frente al Mejor Tratamiento de Soporte (MTS). La tasa de sobrevida de 1 año fue también significativamente mayor para Docetaxel (40%) frente al MTS (16%). El uso de analgésicos morfínicos ($p<0,01$), analgésicos no morfínicos ($p<0,01$) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad ($p=0,06$) y radioterapia ($p<0,01$) fue menor en pacientes tratados con Docetaxel a 75 mg/m² frente a los que recibieron el MTS.

La TRG fue de 6,8% en los pacientes evaluables y la duración de la respuesta fue de 26,1 semanas.

Docetaxel en combinación con derivados de platino en pacientes sin quimioterapia previa

En un estudio Fase III, se randomizaron 1218 pacientes con Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en estadio IIIB o IV no reseccable, con un KPS $\geq 70\%$, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de Docetaxel (D), seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), y en otro que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de Docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (AUC de 6 mg/ml/min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, o 25 mg/m² de vinorelbine (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m² de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

En la siguiente tabla se presentan datos de sobrevida, mediana del tiempo hasta la progresión y tasa de respuesta para dos grupos del estudio:

	DCis n=408	VCis n=404	Análisis estadístico
Sobrevida global (Variable principal del estudio):			
Mediana de la sobrevida (meses)	11,3	10,1	Razón de riesgos: 1,122 (IC 97,2%: 0,937-1,342)*
Sobrevida a 1 año (%)	46	41	Diferencia entre tratamientos: 5,4% (IC 95%: -1,1-12,0)
Sobrevida a los 2 años (%)	21	14	Diferencia entre tratamientos: 6,2% (IC 95%: 0,2-12,3)
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas)	22,0	23,0	Razón de riesgos: 1,032 (IC 95%: 0,876-1,216)
Tasa de respuesta global (%)	31,6	24,5	Diferencia entre tratamientos: 7,1% (IC 95%: 0,7-13,5)

*corregido en las comparaciones múltiples y ajustado para los factores de estratificación (estadio de la enfermedad y área de tratamiento), basado en la población de pacientes evaluables.

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de Cáncer de Pulmón y cambios en el KPS. Los resultados de estos criterios de valoración dieron soporte a los resultados de los criterios primarios de valoración.

En la combinación de Docetaxel con carboplatino no es posible demostrar una eficacia equivalente o no inferior, en comparación con el tratamiento combinado de referencia VCis.

Cáncer de Próstata

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

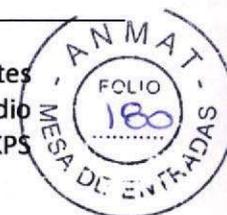
IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini

Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 174 de 325

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



La seguridad y la eficacia de Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con Cáncer de Próstata metastásico refractario a hormonas se han estudiado en un estudio multicéntrico randomizado Fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS ≥ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

- Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas durante 10 ciclos
- Docetaxel 30 mg/m² administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas de un ciclo de 6 semanas, durante 5 ciclos
- Mitoxantrona 12 mg/m² cada tres semanas durante 10 ciclos.

Los tres regímenes se administraron en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona dos veces al día, durante todo el período de tratamiento.

Los pacientes que recibieron Docetaxel cada tres semanas demostraron una SG significativamente mayor comparada con aquellos tratados con mitoxantrona. El incremento en sobrevida visto en el grupo semanal de Docetaxel no fue estadísticamente significativo comparado con el grupo control de mitoxantrona. Las variables de eficacia para los grupos tratados con Docetaxel frente a los grupos control se resumen en la tabla siguiente:

Variable	Docetaxel cada tres semanas	Docetaxel cada semana	Mitoxantrona cada tres semanas
Número de pacientes	335	334	337
Mediana de la sobrevida (meses)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Razón de riesgos	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valor p**	0,0094	0,3624	--
Número de pacientes	291	282	300
Tasa de respuesta			
PSA** (%)	45,4	47,9	31,7
IC 95%	(39,5-51,3)	(41,9-53,9)	(26,4-37,3)
valor p*	0,0005	< 0,0001	--
Número de pacientes	153	154	157
Tasa de respuesta del dolor (%)	34,6	31,2	21,7
IC 95%	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
valor p*	0,0107	0,0798	--
Número de pacientes	141	134	137
Tasa de respuesta del tumor (%)	12,1	8,2	6,6
IC 95%	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
valor p*	0,1112	0,5853	--

+ Test logrank estratificado

*Proporción para la significación estadística=0,0175

** PSA Antígeno prostático específico.

El hecho de que el tratamiento con Docetaxel administrado cada semana presentara un perfil de seguridad ligeramente superior al tratamiento con Docetaxel administrado cada 3 semanas, hace posible que ciertos pacientes puedan beneficiarse del tratamiento con Docetaxel semanal.

No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la QoL.

Adenocarcinoma Gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de Docetaxel en el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma Gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 con Docetaxel (D) (75 mg/m² en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días), o cisplatino (100 mg/m² en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el grupo DCF y 4 semanas para el grupo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. **Jorgelina Ferrini**

Co-Directora Técnica

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Página 175 de 323

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



un intervalo de 1-16) para el grupo DCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el grupo CF. La variable principal fue el THP. La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un THP significativamente más largo ($p=0,0004$) a favor del grupo DCF. La SG fue también significativamente mayor ($p=0,0201$) a favor del grupo DCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma Gástrico

Variable	DCF n=221	CF n=224
Mediana del THP (meses) (IC 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Razón de riesgos (IC 95%) valor p*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana de la sobrevida (meses) (IC 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimación a los 2 años (%)	18,4	8,8
Razón de riesgos (IC 95%) valor p*	1,293 (1,041-1,606) 0,0201	
Tasa de respuesta global (CR+PR) (%)	36,7	25,4
valor p*	0,0106	
Enfermedad Progresiva como Mejor Respuesta Global (%)	16,7	25,9

* Test logrank no estratificado

Los análisis de subgrupos cruzando edad, género y raza favorecieron de forma contundente al grupo DCF frente al grupo CF.

Un análisis actualizado de la sobrevida llevado a cabo con una mediana del tiempo de seguimiento de 41,6 meses no ha seguido mostrando una diferencia estadísticamente significativa del régimen DCF, aunque sí lo favorece y ha mostrado que existe un claro beneficio de DCF sobre CF entre los 18 y los 30 meses de seguimiento.

En conjunto, los resultados QoL y beneficio clínico indican de forma contundente una mejora en el grupo DCF. Los pacientes tratados con DCF presentaron un mayor tiempo hasta el 5% del deterioro definitivo del estado de salud global en el cuestionario QLQ-C30 ($p=0,0121$) y un mayor tiempo hasta el empeoramiento definitivo del KPS ($p=0,0088$), en comparación con los pacientes tratados con CF.

Cáncer de Cabeza y Cuello**Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (Estudio 3)**

La seguridad y eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con Carcinoma escamoso de Cabeza y Cuello (CECC) fueron evaluadas en un estudio Fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado. En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo con Docetaxel recibieron 75 mg/m² de Docetaxel (D) seguido de 75 mg/m² de cisplatino (C), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ($\geq 25\%$ de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (DCF/RT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (C), seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron RT durante 7 semanas, de acuerdo con las

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.Farm. **Jorgelina Ferrini**

Co-Directora Técnica

Página 176 de 323 C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

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



recomendaciones de cada institución (CF/RT). La RT locorregional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de RT (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la RT. Los pacientes del grupo DCF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacina por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la sobrevida libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el grupo DCF frente al grupo CF, $p=0,0042$ (mediana de SLP: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la SG fue también significativamente mayor a favor del grupo DCF frente al grupo CF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p=0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC no operable y localmente avanzado (Análisis de intención de tratamiento)

Variable	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediana de la sobrevida libre de progresión (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Razón de riesgos ajustada (IC 95%) valor p*	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediana de la sobrevida (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razón de riesgos (IC 95%) valor p**	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Mejor respuesta global a la quimioterapia (%) (IC 95%) valor p***	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
0,006		
Mejor respuesta global al tratamiento en estudio [quimioterapia+/- radioterapia] (%) (IC 95%) valor p***	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
0,006		
Mediana de duración de la respuesta a la quimioterapia +/- radioterapia (meses) (IC 95%)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Razón de riesgos (IC 95%) valor p**	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento Docetaxel + Cisplatino + 5-FU

*Modelo Cox (ajuste para el lugar del tumor primario, estadios clínicos T N y PS/WHO)

**Test Logrank

***Test Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

Los pacientes tratados con DCF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud global de forma significativa, en comparación con los tratados con CF ($p=0,01$, según la escala EORTC-QLQC30).

Parámetros de beneficio clínico

En las subescalas de estado funcional de cabeza y cuello (PSS-HN), diseñadas para medir la comprensión del habla, habilidad para comer en público y normalidad en la dieta, el resultado fue significativamente a favor de DCF frente a CF.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
 APODERADO

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



La mediana del tiempo hasta el primer deterioro del estado funcional de la OMS fue significativamente mayor en el grupo DCF frente al CF. El grado de intensidad de dolor mejoró en ambos grupos durante el tratamiento, indicando un manejo adecuado del dolor.

Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (Estudio 4)

La seguridad y eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC fue evaluada en un estudio Fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado. En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad estaba dirigida únicamente a las variables de sobrevida y no al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del grupo con Docetaxel recibieron 75 mg/m² de Docetaxel (D), seguido de 100 mg/m² de cisplatino (C), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (DCF/QRT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (C), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron QRT según el protocolo (CF/QRT).

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos grupos recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la RT, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 Gy al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de 70-72 Gy). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT. Todos los pacientes del grupo que contenía Docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del estudio, la SG, fue significativamente mayor (test log-rank, p=0,0058) en el grupo que recibía Docetaxel, frente al grupo CF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con CF (razón de riesgos=0,70; IC 95%: 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para DCF y 13,1 para CF).

Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95%: 0,56- 0,90; test log-rank p=0,004. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC localmente avanzado (Análisis de intención de tratamiento)

Variable	Docetaxel + Cis + 5-FU n=255	Cis + 5-FU n=246
Mediana de la sobrevida global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Razón de riesgos (IC 95%) valor p*	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Razón de riesgos (IC 95%) Valor p**	0,71 (0,56-0,90) 0,004	

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. **María del Carmen Ferrini**
Co-Directora Técnica
Página 118 de 343
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

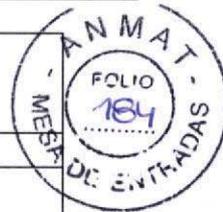
DOCETAXEL TUTEUR / DOCETAXEL

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



Mejor respuesta global (RC+RP) a la quimioterapia (%) (IC 95%) valor p***	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Mejor respuesta global (RC+RP) al tratamiento en estudio [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%) (IC 95%) valor p***	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	



Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento Docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo

RC: respuesta completa

RP: respuesta parcial

*test log-rank no ajustado

**test log-rank no ajustado, para comparaciones múltiples

***test Chi-cuadrado, no ajustado para comparaciones múltiples

NA no aplica

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La farmacocinética de Docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20–115 mg/m², en estudios Fase I. El perfil cinético de Docetaxel es dosis independiente 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 $\mu\text{g/ml}$ con una AUC correspondiente de 4,6 $\mu\text{g.h/ml}$. Los valores medios para el *clearance* corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del *clearance* 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 3 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 7 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 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 (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT] $\geq 1,5$ veces el límite superior normal [x LSN], junto con la fosfatasa alcalina [FAL] $\geq 2,5$ x LSN), el *clearance* total descendió hasta un 27% de media (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Retención de líquidos

El *clearance* 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 *clearance* de doxorubicina ni los niveles

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
Farm. Margelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 179 de 323

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



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 Fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de Docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de Docetaxel ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) ni de Docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

Cisplatino

El *clearance* 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

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

Premedicación

Para el Cáncer de Mama, de Pulmón a células no pequeñas, Gástrico y de Cabeza y Cuello, puede utilizarse premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (por ejemplo, 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando el día antes de la administración de Docetaxel, a menos que esté contraindicada. Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se pueden utilizar G-CSG 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 perfusión de Docetaxel.

Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

Cáncer de Mama

Para el tratamiento adyuvante del Cáncer de Mama operable con o sin compromiso ganglionar, la dosis recomendada de **DOCETAXEL TUTEUR** es 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).

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 ensayo 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 este 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, 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 180 de 323

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



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 G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (ver **Ajustes de dosis durante el tratamiento**).

Cáncer de Cabeza y Cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se pueden emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los Estudios 3 y 4, todos los pacientes del grupo que recibían Docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (Estudio 3)
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 quimiorradioterapia (Estudio 4)
Para el tratamiento de inducción del CECC localmente avanzado (técnicamente no reseccable, 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 quimiorradioterapia.

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 G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

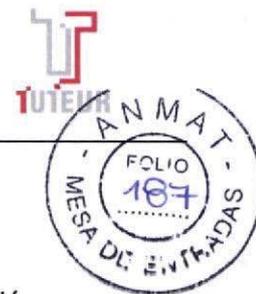
Farm. Jorgelina Ferrini
Página 18 de 32
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

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 se debe reducir a 60 mg/m² para todos los ciclos posteriores.

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 o 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 que han presentado neutropenia febril, 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.

En combinación con Capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver el prospecto de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad 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 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 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 G-CSF, 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 >1.500 células/mm³ y las plaquetas a un nivel >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 los ensayos pivotaes de CECC no operable y localmente avanzado, en los pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluida neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se aconsejó utilizar G-CSF para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo, en los días 6-15) en los siguientes ciclos.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración de la función hepática

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 (AST y/o ALT) >1,5 x LSN como de los valores de FAL >2,5 x LSN, la posología recomendada de **DOCETAXEL TUTEUR** es de 75 mg/m². En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al LSN y/o ALT y AST > 3,5 x

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. ~~Jorgelina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 182 de 323

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*



LSN asociado con FAL >6 x LSN, **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 AST y/o ALT > 1,5 x LSN; asociados con valores de FAL >2,5 x LSN y bilirrubina > 1 x LSN; 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, Adenocarcinoma 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 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, esta debe lavarse inmediata y minuciosamente 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 TUTEUR** debe ser endovenosa. Es importante que la aguja o catéter endovenoso sea colocado adecuadamente antes de administrar **DOCETAXEL TUTEUR**. La extravasación de **DOCETAXEL TUTEUR** puede provocar irritación, necrosis local y/o tromboflebitis. Si hay evidencia de extravasación, se debe discontinuar la administración inmediatamente y la solución remanente debe inyectarse en otra vena.

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

Reconstitución de la solución

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

A - Preparación de la solución de premezclado

- 1- Saque del refrigerador la cantidad necesaria de viales de **DOCETAXEL TUTEUR** inyectable endovenoso concentrado y diluyente, y déjelos 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- Mezcle suavemente invirtiendo repetidas veces cada vial de premezclado durante aproximadamente 45 segundos para asegurar una mezcla completa del concentrado y el diluyente. No agite.
- 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 5 minutos a temperatura ambiente para permitir que se disipe la espuma.

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

F-2018-07548019-1 APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
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



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 graduada e inyecte el volumen necesario de la solución de premezclado en una bolsa o envase de perfusión de 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5% para producir una concentración final de 0,74 mg/ml.
- 2- Mezcle a fondo la solución mediante rotación manual.
- 3- Como con todos los productos parenterales, se debe inspeccionar en forma visual el **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 de premezclado de **DOCETAXEL TUTEUR** o la solución para perfusión no sean transparentes o presenten precipitados, se la debe desechar.

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.

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 de uso 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 por 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 4-6 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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
Página 184 de 328

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



Pacientes con recuento basal de neutrófilos <1.500 células/mm³.

Pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no se dispone de datos al respecto.

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

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. Se debe realizar un monitoreo frecuente del hemograma 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 (DCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con DCF deben recibir G-CSF en profilaxis para atenuar el riesgo de neutropenia con complicaciones (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciban DCF deben ser estrechamente vigilados.

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 G-CSF en profilaxis primaria. Se debe considerar el uso de G-CSF 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 gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos de enterocolitis ocurren durante el primer o segundo ciclo de tratamiento con Docetaxel, esta puede desarrollarse en cualquier momento, con riesgo de muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.

Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después del inicio de la perfusión de Docetaxel, por lo que se deberá disponer 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 de Docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con Docetaxel. Los pacientes que presentaron una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a Docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitoreados durante el inicio del tratamiento con Docetaxel.

Reacciones cutáneas

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
Página 185 de 323

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

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

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

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de los mismos, debe evaluarse al paciente para determinar la etiología de los mismos e instaurar el tratamiento apropiado. Se recomienda la interrupción del tratamiento con Docetaxel hasta que se disponga del diagnóstico. El uso de tratamiento de soporte temprano podría ayudar a mejorar la enfermedad. Se debe evaluar detenidamente el beneficio de continuar el tratamiento 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). Este puede ser de moderado a grave y se han observado casos con desenlace fatal.

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con Docetaxel en combinación con trastuzumab, se debe realizar una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitoreada durante el tratamiento (por ejemplo, cada 3 meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardíaca. Para más detalle, ver prospecto de trastuzumab.

Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular, algunas veces fatal, en pacientes tratados con Docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

Trastornos oculares

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con Docetaxel. Se debe realizar un examen oftalmológico completo en forma urgente en los pacientes que presenten deterioro de la visión. En caso de que se diagnostique EMC, el tratamiento con Docetaxel se debe interrumpir e iniciar la terapia adecuada (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

PRECAUCIONES

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

Neutropenia con complicaciones

Debe considerarse el uso de G-CSF y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia con complicaciones (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 evaluadas y tratadas de forma inmediata.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) durante la terapia y durante el período de seguimiento. En pacientes tratados con el régimen TAC para Cáncer de Mama con compromiso ganglionar, el riesgo de ICC fue superior durante el primer año después del tratamiento.

Leucemia

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-07548019-APN-DGA#ANMAT
Co-Directora Técnica
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



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 con 4 ganglios o más

Como el beneficio observado en pacientes con 4 ganglios o más no fue estadísticamente significativo respecto a la SLE y SG, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ganglios o más no está completamente demostrada en el análisis final.

Uso en Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de Docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (AST y/o ALT) >1,5 x LSN, junto con FAL >2,5 x LSN, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortales, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto, la dosis recomendada de Docetaxel en aquellos pacientes con niveles elevados de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo.

En pacientes con bilirrubina sérica mayor al LSN y/o AST y ALT >3,5 x LSN junto con FAL >6 x LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el Docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de Adenocarcinoma Gástrico, se excluyó a los pacientes con ALT y/o AST > 1,5 x LSN, asociado con FAL > 2,5 x LSN y bilirrubina > 1 x LSN; 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.

Pacientes de edad avanzada

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

De los 333 pacientes tratados con Docetaxel cada 3 semanas en un estudio de Cáncer de Próstata, 209 tenían 65 o más años y 68 eran mayores de 75. En pacientes tratados con Docetaxel cada 3 semanas, la tasa de incidencia de aparición de cambios en las uñas relacionada con el tratamiento aumentó en un ≥10 % en pacientes de 65 años o fue incluso superior en comparación con los más jóvenes. La incidencia de aparición de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados con el tratamiento fue un ≥10 % superior en pacientes de 75 años o más frente a los de menos de 65 años.

De los 300 pacientes tratados con Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de Cáncer Gástrico (221 incluidos en la Fase III y 79 en la Fase II), 74 tenían al menos 65 años y 4 tenían al menos 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes de edad avanzada frente a los más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados) se incrementó ≥10% en los pacientes de 65 años o más comparado con los más jóvenes: letargo, estomatitis e infección neutropénica.

Los pacientes de edad avanzada tratados con DCF deben ser controlados estrechamente.

Uso en Pediatría

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

Excipientes

Este medicamento contiene etanol (alcohol), por lo que 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. Se debe considerar los posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
Farm. ~~Jorgelina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 187 de 323

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



Estudios *in vitro* han demostrado 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, ketoconazol y eritromicina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de significativo de interacción.

El uso combinado con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Docetaxel. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe realizar un control clínico estrecho y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de Docetaxel. En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de Docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol produjo una disminución significativa del *clearance* de Docetaxel de un 49%.

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.

La unión de Docetaxel a proteínas es elevada (>95%). Aunque no se han investigado formalmente las 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, fenitoína, 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 la administración conjunta. Datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre Docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con Docetaxel, el *clearance* de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

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 ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por lo 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.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Fertilidad

En estudios preclínicos, Docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina. Por lo 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.

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. El contenido de alcohol en este medicamento y los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes para que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan efectos adversos como mareos, letargo, fatiga e hipotensión arterial durante el tratamiento.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

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

Página 188 de 325

21

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



Datos preclínicos sobre seguridad

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.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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 (744 del Estudio 1 y 532 del Estudio 2) 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 incluidos en la Fase III y 79 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.

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 quimioterápicos.

Para la combinación con trastuzumab, se presentan reacciones adversas (de todos los grados) notificadas en $\geq 10\%$. Se produjo una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas 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

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Firma: 
Co-Directora Técnica
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



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 medicamento. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (ver **ADVERTENCIAS**).

Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). Los signos neurosensitiva es 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, generalmente 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 posterior a 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 (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). 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 Kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver **ADVERTENCIAS**).

Listado de 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 fatal 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 sensitiva periférica (G3: 4,1%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%) Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
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%)	Constipación (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%)		

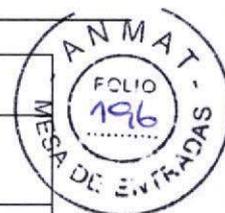
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
 Farm. Jorgelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 Página 190 de 323

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



	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 FAL en sangre G3/4 (<4%) Aumento de AST G3/4 (<3%); Aumento de ALT G3/4 (<2%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en Cáncer de Mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que 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 administración

La 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 en pacientes con premedicación (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²), 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 reacciones adversas en Cáncer de Pulmón de células no pequeñas 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 sensitiva 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%)	Constipación
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 del tejido conjuntivo		Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor	

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. **Jorgelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
Página 101 de 323 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



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 sensitiva periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca; 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%); Constipación		
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 FAL en sangre G3/4 (<2,5%)	Aumento de AST G3/4 (<1%); Aumento de ALT G3/4 (<1%)

Listado de reacciones adversas en Cáncer de Pulmón de células no pequeñas 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%); 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 sensitiva periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%);	Insuficiencia cardíaca
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	Constipación	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini

Co-Directora Técnica

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 19 de 37 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



	(G3/4: 2%)		
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 FAL en sangre G3/4 (0,3%)

Listado de 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; Constipación; 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 como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con Docetaxel en

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. **Juguelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 193 de 323

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



monoterapia.

Listado de 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%); Constipación (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; Onicólisis (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 reacciones adversas en Cáncer de Próstata 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%)	
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%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%);	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva 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 reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con compromiso ganglionar (Estudio 1) y sin compromiso ganglionar (Estudio 2) en Cáncer de Mama

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
 Farm. Jorgelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 Página 194 de 323

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



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 sensitiva periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%)	
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Constipación (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia persistente (<3%); Alteración de la piel (G3/4: 0,6%); 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 reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con compromiso ganglionar (Estudio 1) y sin compromiso ganglionar (Estudio 2) en Cáncer de mama.

Trastornos del sistema nervioso

En el Estudio 1, se observó neuropatía sensitiva periférica durante el período de tratamiento que persistió en el período de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el grupo TAC y en 15 (2%) en el grupo FAC. Al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años), se observó que la neuropatía sensitiva periférica continuaba en 10 pacientes (1,3%) en el grupo TAC, y en 2 (0,3%) en el grupo FAC.

En el Estudio 2 la neuropatía sensitiva periférica que se inició durante el período de tratamiento persistió en el período de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el grupo TAC y en 4 (0,8%) en el grupo FAC. Al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensitiva periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el grupo

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADOFarm. Dorgolina Ferrini
Co-Directora Técnica
Página 195 de 323

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



TAC, y en 1 (0,2%) en el grupo FAC.

Trastornos cardíacos

En el Estudio 1, 26 pacientes (3,5%) en el grupo TAC y 17 (2,3%) en el grupo FAC experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada grupo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el período de tratamiento. Dos pacientes en el grupo TAC y 4 en el grupo FAC fallecieron debido a fallo cardíaco.

En el Estudio 2, 3 pacientes (0,6%) en el grupo TAC y 3 (0,6%) en el grupo FAC desarrollaron ICC durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente tenía ICC en el grupo TAC aunque 1 murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada, mientras que en el grupo FAC 1 (0,2%) continuaba con ICC.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio 1, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3%) del grupo TAC y en 645 de los 736 (87,6%) del grupo FAC.

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

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el Estudio 1, la amenorrea que se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el grupo TAC y en 125 de 736 (17,0%) en el grupo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el grupo TAC y en 86 (11,7%) en el grupo FAC.

En el Estudio 2, la amenorrea que se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4%) en el grupo TAC y en 5 (1,0%) en el grupo FAC. Al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el grupo TAC, y en 4 (0,8%) en el grupo FAC.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el Estudio 1, el edema periférico que se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el grupo TAC y en 23 de 736 (3,1%) en el grupo FAC.

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

En el Estudio 1, la astenia que se inició durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 236 de 744 pacientes (31,7%) en el grupo TAC y en 180 de 736 (24,5%) en el grupo FAC. Al final del período de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la astenia continuaba en 29 pacientes (3,9%) en el grupo TAC y en 16 (2,2%) en el grupo FAC.

En el Estudio 2, el edema periférico que se inició durante el período de tratamiento persistió en el período de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el grupo TAC y en 2 (0,4%) en el grupo FAC. Al final del período de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0%) en el grupo TAC tuvo edema periférico y se observó que continuaba en 1 (0,2%) en el brazo FAC. El linfedema que se inició durante el período de tratamiento persistió en el período de

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

Página 196 de 223

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



seguimiento en 5 pacientes (0,9%) en el grupo TAC y en 2 (0,4%) en el grupo FAC. Al final del período de seguimiento, se observó que el linfedema continuaba en 4 pacientes (0,8%) en el grupo TAC, y en 1 (0,2%) en el grupo FAC.

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

Leucemia aguda / síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el Estudio 1, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 (0,4%) pacientes en el grupo TAC y en 1 de 736 (0,1%) del grupo FAC. Un paciente (0,1%) en el grupo TAC y 1 (0,1%) en el grupo FAC fallecieron debido a leucemia mieloblástica aguda (LMA) durante el período de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico (SMD) en 2 de 744 pacientes (0,3%) del grupo TAC y en 1 de los 736 (0,1%) del grupo FAC.

Después de 10 años de seguimiento en el Estudio 2, se observó leucemia aguda en 1 de 532 pacientes (0,2%) en el grupo TAC. No se notificaron casos en los pacientes en el grupo FAC. No se diagnosticó SMD a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del Estudio 2, la incidencia de neutropenia 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 (Estudio 2)

	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 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	
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 sensitiva 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%)	Constipación (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	Letargo (G3/4: 19,0%); Fiebre (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida:	

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO

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

Página 197 de 323

30

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



administración 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 G-CSF. Se utilizaron G-CSF como profilaxis secundaria en el 19,3% de los pacientes (10,7% de los ciclos). La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 12,1% y el 3,4% de los pacientes, cuando estos recibieron G-CSF en profilaxis y en el 15,6% y el 12,9% de los que no se les administró.

Listado de 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 (Estudio 3)

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: 5,2%)	Neutropenia febril	
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 sensitiva 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%)	Constipación; 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%); Pirexia (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (Estudio 4)

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		Dolor de origen neoplásico	

TUTEUR S.A.C./I.F.I.A.

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. *Angelina Ferrini*

Co-Directora Técnica

TUTEUR S.A.C./I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 198 de 323

31

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



malignas (incluidos quistes y pólipos)		(G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); 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 sensitiva 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	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/Disfagia/Odinofagia (G3/4: 12,0%); Constipación (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%); Pirexia (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

Experiencia poscomercialización*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)*

Se han notificado casos de LMA y SMD 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 falla multiorgánica.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con Docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel.

Trastornos del sistema nervioso

Se han observado casos raros de convulsiones o 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. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Página 199 de 323
Coordinadora Técnica
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



pacientes tratados con Docetaxel.

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardíacos

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

Se han reportado casos de arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), algunas veces fatal, en pacientes tratados con Docetaxel en regímenes que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distrés respiratorio, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria, 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, con un potencial desenlace fatal, casos raros de enterocolitis, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica (frecuencia no conocida). Rara vez se han informado casos de deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal. Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En muy raras ocasiones se han notificado con Docetaxel casos 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 (frecuencia no conocida).

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado reacciones por recuerdo de radiación (*radiation recall*).

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se han notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se han observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

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 sus parámetros vitales deberán ser monitoreadas estrechamente. En caso de

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. *Jorgelina Ferrini*
Co-Directora Técnica
Página 200 de 325 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



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 G-CSF 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.

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 de premezclado 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** 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).

Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión de **DOCETAXEL TUTEUR** preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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, Inyectable 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.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48983

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. *Jorgelina Ferrini*
C.A.D. Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-66608436- TUTEUR - Prospecto - Certificado N°48983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.22 09:18:28 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.22 09:18:33 -03'00'

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 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Lea esta guía de **DOCETAXEL TUTEUR** detenidamente antes de empezar a emplear este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es **DOCETAXEL TUTEUR** y para qué se utiliza?

DOCETAXEL TUTEUR es un medicamento que contiene el principio activo Docetaxel, una sustancia que pertenece al grupo de los antineoplásicos llamados taxanos.

DOCETAXEL TUTEUR se utiliza en el tratamiento del algunos tipos de cáncer:

- Cáncer de Mama avanzado, **DOCETAXEL TUTEUR** puede administrarse solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Cáncer de Mama temprano con o sin compromiso de ganglios linfáticos, **DOCETAXEL TUTEUR** se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Cáncer de Pulmón, **DOCETAXEL TUTEUR** puede administrarse solo o en combinación con cisplatino.
- Cáncer de Próstata, **DOCETAXEL TUTEUR** se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Cáncer Gástrico metastásico, **DOCETAXEL TUTEUR** se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Cáncer de Cabeza y Cuello, **DOCETAXEL TUTEUR** se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **DOCETAXEL TUTEUR**?

No utilice **DOCETAXEL TUTEUR**:

- Si es alérgico (hipersensible) a Docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de **DOCETAXEL TUTEUR** incluidos en ítem 7.
- Si el número de células blancas de su sangre es demasiado bajo.
- Si tiene una enfermedad hepática grave.

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con **DOCETAXEL TUTEUR**, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tenga un número de células sanguíneas y una función hepática suficientes para recibir **DOCETAXEL TUTEUR**.

Informe inmediatamente a su médico si presenta:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sargolina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 202 de 323

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



- Fiebre o una infección. Estas podrían estar asociadas a una disminución de los glóbulos blancos.
- Dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal o sangre en materia fecal, y fiebre. Estos podrían ser los primeros signos de toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe tratarlo inmediatamente.
- Problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen oftalmológico.
- Falta de aire con retención de líquido en las piernas o palpitaciones. Estos podrían ser síntomas un problema cardíaco.
- O tiene empeoramiento de síntomas como fiebre, dificultad para respirar y tos. Estos podrían estar asociados a una complicación pulmonar que requiere la interrupción inmediata del tratamiento.

Informe a su médico si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Su médico le recomendará tomar premedicación, consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de **DOCETAXEL TUTEUR** y que continúe durante 1 o 2 días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de **DOCETAXEL TUTEUR**, en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, su médico podría indicarle una medicación para evitar la disminución de los glóbulos blancos en sangre.

DOCETAXEL TUTEUR contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol, epilepsia o trastornos hepáticos.

Uso de DOCETAXEL TUTEUR con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es posible que **DOCETAXEL TUTEUR** o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y/o que aumente la posibilidad de sufrir un efecto adverso.

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

DOCETAXEL TUTEUR NO debe ser administrado si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedar embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que **DOCETAXEL TUTEUR** puede causar daño fetal. Si queda embarazada durante su tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico.

DOCETAXEL TUTEUR no se debe utilizar durante la lactancia.

Si es usted un hombre en tratamiento con **DOCETAXEL TUTEUR**, se le recomienda no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el Docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

El contenido de alcohol de **DOCETAXEL TUTEUR** puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver **ítem 4**). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultar con su médico.

DOCETAXEL TUTEUR contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene etanol (alcohol).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

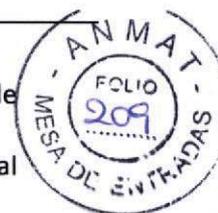
IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Cátedra de Farmacia
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



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.

El contenido de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

3. ¿Cómo utilizar DOCETAXEL TUTEUR?

DOCETAXEL TUTEUR debe ser administrado en una unidad especializada en la administración de este tipo de tratamientos y bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia antineoplásica.

Dosis habitual

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y determinará la dosis que debe usted recibir.

Forma y vía de administración

DOCETAXEL TUTEUR se debe administrar mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de los análisis de sangre, su estado general y la respuesta a **DOCETAXEL TUTEUR**. Informe a su médico en caso de diarrea, llagas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo y fiebre. Es probable que su médico le realice estudios de sangre y en función de eso decida si es necesaria una reducción de la dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de DOCETAXEL TUTEUR?

Al igual que todos los medicamentos, **DOCETAXEL TUTEUR** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Su médico le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes de **DOCETAXEL TUTEUR**, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, llagas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de **DOCETAXEL TUTEUR** puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Sofocos, reacciones en la piel, picazón
- Opresión en el tórax, dificultad para respirar
- Fiebre, escalofríos
- Dolor de espalda
- Disminución de la tensión arterial

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

Si tuvo una reacción alérgica a paclitaxel, también puede experimentar una reacción alérgica a Docetaxel que puede ser más grave.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de **DOCETAXEL TUTEUR** pueden ocurrir los siguientes efectos adversos con una frecuencia que puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

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



Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Infecciones, descenso en el número de glóbulos rojos (anemia) o blancos de la sangre (células que ayudan a combatir las infecciones) y plaquetas
- Fiebre
- Reacciones alérgicas
- Pérdida de apetito (anorexia)
- Insomnio
- Sensación de entumecimiento o puntadas o dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Alteración del gusto
- Inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- Hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- Respiración entrecortada
- Secreción nasal, inflamación de garganta y nariz, tos
- Sangrado nasal
- Llagas en la boca
- Náuseas, vómitos, diarreas, constipación
- Dolor abdominal
- Indigestión
- Pérdida del cabello (en la mayoría de los casos transitoria). En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- Cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- Dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- Cambios o ausencia del período menstrual
- Hinchazón de manos, pies, piernas
- Cansancio o síntomas catarrales
- Aumento o pérdida de peso.

Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Lesiones blanquecinas en la lengua o la boca causadas por un hongo (Candidiasis oral)
- Deshidratación
- Mareos
- Alteraciones de la audición
- Disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- Falla cardíaca
- Esofagitis
- Sequedad de boca
- Dificultad o dolor al tragar
- Hemorragia
- Elevación de las enzimas hepáticas (por ello la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Desmayos
- Reacciones en la piel, inflamación de las venas (flebitis) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- Formación de coágulos sanguíneos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2018-67548019-APN-DGA#ANMAT
Farm. ~~Jorgelina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 205 de 323

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



Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Inflamación del colon y/o intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida)
- Perforación intestinal.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar (enfermedad pulmonar intersticial). La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con Docetaxel se utiliza con radioterapia.
- Infección de los pulmones (neumonía)
- Cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar (fibrosis pulmonar)
- Visión borrosa debido a la inflamación de la parte del ojo llamada retina (edema macular cistoide)
- Disminución de sodio, potasio, magnesio y/o calcio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico)
- Arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aire, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- Reacciones en el lugar de inyección actual o de una administración anterior.

5. Sobredosificación con DOCETAXEL TUTEUR

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

6. Conservación de DOCETAXEL TUTEUR

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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.

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 de premezclado 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 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** 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).

Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión de **DOCETAXEL TUTEUR** preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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*

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.

7. Información adicional de DOCETAXEL TUTEUR**Composición****DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml, inyectable endovenoso concentrado**

El principio activo es Docetaxel (anhidro). Los excipientes son: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro. El Diluyente contiene etanol y agua para inyección.

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

El principio activo es Docetaxel (anhidro). Los excipientes son: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol absoluto.

Presentación de DOCETAXEL TUTEUR

DOCETAXEL TUTEUR 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2 ml, inyectable 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.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48983

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**ALBERTO BARROS**
APODERADOIF 2018-06548010-AP
Farm. S.A.C.I.F.I.A. - ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-66608436- TUTEUR - Inf. pacientes - Certificado N°48983

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.22 09:18:54 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.22 09:18:56 -03'00'