



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-07559342-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-07559342-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO GP PHARM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL GP PHARM / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg/ml – 80 mg/4 ml; aprobado por Certificado N° 51.620.

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO GP PHARM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL GP PHARM / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración:

SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg/ml – 80 mg/4 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-28992340-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-28992324-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.620, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2021-07559342-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.04.22 12:26:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.22 12:26:35 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**DOCETAXEL GP PHARM
DOCETAXEL 20 mg/ml- 80 mg / 4 ml
Solución Inyectable**

Industria Argentina
receta archivada

Venta bajo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es DOCETAXEL GP PHARM y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar DOCETAXEL GP PHARM
3. Cómo usar DOCETAXEL GP PHARM
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DOCETAXEL GP PHARM
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es DOCETAXEL GP PHARM y para qué se utiliza

El nombre de este medicamento es DOCETAXEL GP PHARM. Su denominación común es docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo.

Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

DOCETAXEL GP PHARM ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, docetaxel puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, docetaxel se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, docetaxel puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, docetaxel se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar DOCETAXEL GP PHARM

No se le debe administrar DOCETAXEL GP PHARM

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los excipientes de DOCETAXEL GP PHARM.
- si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad hepática grave.

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con DOCETAXEL GP PHARM, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir DOCETAXEL GP PHARM. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe a su médico si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

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

Durante el tratamiento, usted puede recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

DOCETAXEL GP PHARM contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol o trastornos del hígado. Vea también a continuación la sección "DOCETAXEL GP PHARM contiene etanol (alcohol)".

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

Uso de DOCETAXEL GP PHARM con otros medicamentos

Por favor, infórmele a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que DOCETAXEL GP PHARM o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

DOCETAXEL GP PHARM NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que docetaxel puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

No puede proceder a la lactancia mientras se esté tratando con docetaxel.

Si es usted un hombre en tratamiento con docetaxel, se le recomienda no tener un hijo 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

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas. La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar su capacidad para conducir o usar máquinas.

DOCETAXEL GP PHARM contiene etanol (alcohol)

DOCETAXEL GP PHARM 20 ml/1 ml contiene un 50% de volumen de etanol anhidro (alcohol), que se corresponde con 395 mg etanol anhidro por vial, lo que equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino por vial.

DOCETAXEL GP PHARM 80 ml/4 ml contiene un 50% de volumen de etanol anhidro (alcohol) que se corresponde con 1,58 g etanol anhidro por vial, lo que equivale a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino por vial.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (la parte del sistema nervioso que incluye el cerebro y la médula espinal).

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

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

3. Cómo usar DOCETAXEL GP PHARM

DOCETAXEL GP PHARM le será administrado por un profesional sanitario.

Dosis recomendada

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m^2) y determinará la dosis que debe usted recibir.

Forma y vía de administración

Preparación para la administración intravenosa

Preparación de la solución de perfusión

NO UTILIZAR este medicamento que contiene sólo 1 vial de concentrado con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente). Docetaxel 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente 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 envases de Docetaxel 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 concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Docetaxel concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel 20 mg/1 ml es de 20 mg/ml. El volumen necesario de Docetaxel 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 bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Si se requiere una dosis superior a 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 de perfusión efectuando un movimiento rotatorio. La solución de la bolsa de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 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 se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.


Carlos Donolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

La solución de perfusión de docetaxel está sobresaturada, por tanto puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no se debe utilizar y debe desecharse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

DOCETAXEL GP PHARM se administrará mediante infusión en una de sus venas (vía intravenosa). La infusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

Frecuencia de administración

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

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a DOCETAXEL GP PHARM. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Docetaxel puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel , cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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, picores,
- opresión en el tórax dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

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 puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:


Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S:A:

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

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas 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
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello: en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente. En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado una 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 periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

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

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardiacos irregulares o rápidos
- fallo cardiaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar

Carlos D'Onofrio
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

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

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- formación de coágulos sanguíneos.

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

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar).
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución de sodio, potasio, magnesio, y/o calcio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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"

5. Conservación de DOCETAXEL GP PHARM

Conservar en heladera, entre 2°C y 8°C, al abrigo de la luz. Para la forma reconstituida, conservar durante 8 horas a temperatura entre 2°C y 8°C.

6. Contenido del envase:

Docetaxel GP Pharm (Docetaxel 20 mg/ml), se presenta en 1 frasco ampolla + frasco ampolla de solvente y Docetaxel GP Pharm (Docetaxel 80 mg/ 4 ml), se presenta en 1 frasco ampolla + frasco ampolla de solvente

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S:A:

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación.

Certificado N°: 51.620

Ante cualquier duda llamar al 0800-777-0018

GP PHARM S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: __/__/__



Carlos Donolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-07559342- GP PHARM - Inf pacientes - Certificado N51.620.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.03 23:28:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.03 23:28:10 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO**DOCETAXEL GP PHARM****DOCETAXEL 20 mg/ml- 80 mg/ 4 ml****Solución Inyectable**Industria Argentina
archivada

Venta bajo receta

Composición:Cada frasco ampolla de **DOCETAXEL GP PHARM** contiene:

Docetaxel 20 mg

Excipientes: Polisorbato 80 c.s.p. 0,5 ml

Cada frasco ampolla de 1,5 ml de disolvente contiene:

Etanol absoluto, agua para inyectables c.s.p.

Cada frasco ampolla de **DOCETAXEL GP PHARM** contiene:

Docetaxel 80 mg

Excipientes: Polisorbato 80 c.s.p. 2,0 ml

Cada frasco ampolla de 6 ml de disolvente contiene:

Etanol absoluto, agua para inyectables c.s.p.

Acción terapéutica: Antineoplásico.**Indicaciones:** Cáncer avanzado y metastásico de mama resistente a las antraciclinas; tratamiento de carcinoma de mama local avanzado o metastásico, para quienes la terapia anterior no ha dado resultado. Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico, para quienes la quimioterapia con platino no ha resultado.**Cáncer de mama**

Se indica Docetaxel GP Pharm en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida como adyuvante en el tratamiento de pacientes con:

- cáncer de mama operable con afectación ganglionar
- cáncer de mama operable sin afectación ganglionar.

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

Docetaxel GP Pharm en combinación con doxorubicina, se indica en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para la enfermedad.

Tras el fracaso de la terapia citotóxica Docetaxel GP Pharm, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado. La quimioterapia administrada previamente debe incluir una antraciclina o un agente alquilante.

Docetaxel GP Pharm en combinación con trastuzumab se indica en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

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



Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

Cáncer de pulmón no microcítico

Tras el fracaso de la quimioterapia previa se indica Docetaxel GP Pharm está en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado,

En combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no resecable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia.

Cáncer de próstata

Se indica Docetaxel GP Pharm en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.

Adenocarcinoma gástrico

Se indica Docetaxel GP Pharm en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Cáncer de cabeza y cuello

Se indica Docetaxel GP Pharm en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado. **Propiedades:**

Es un nuevo antineoplásico obtenido originariamente de las hojas del *Taxus baccata*, que químicamente corresponde al desbenzoil-N-tert butoxicarbamil-desacetilaxol y farmacológicamente es un derivado de la familia de los "taxanos". El mecanismo interno de acción del docetaxel (DTX) se realiza en el nivel de los microtúbulos de la célula, donde se fija a las subunidades beta de la tubulina y las estabiliza, lo que promueve y prolonga la polimerización. Bloqueada la despolimerización de los microtúbulos éstos pasan a ser estructuras sin función biomolecular, lo cual altera profundamente la mitosis y causa la muerte celular. La acción estabilizadora de los microtúbulos del docetaxel y su afinidad por los sitios de fijación en la tubulina son el doble de potentes que los de fármacos predecesores. La vida media de este taxano es de 11,1 horas y su grado de unión a las proteínas plasmáticas es muy elevado (94%), mientras que su transporte plasmático se lleva a cabo por medio de la glucoproteína ácida alfa-1₍₁₎. Su biotransformación se lleva a cabo en el nivel hepático por interacción con el sistema enzimático citocromo P450; su principal vía de eliminación es la biliar.

En ensayos clonogénicos *in vitro* se halló que el docetaxel es citotóxico para diversas líneas celulares tumorales murinas y humanas y contra células de tumores humanos recién extirpados en ensayos clonogénicos. Actúa sobre numerosas líneas celulares sobreexpresando la glucoproteína P que es codificada por el gen resistente a múltiples drogas. En dosis de 70-115mg/m², el perfil cinético del Docetaxel es independiente de la dosis y responde a un modelo farmacocinético de tres compartimientos. Los valores promedio para el clearance corporal total y volumen de distribución en el estado de equilibrio han sido, respectivamente, de 21 L/h/m² y 113 L, respectivamente.

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

En una reducida cantidad de pacientes con datos químicos clínicos que sugerían una insuficiencia en la función hepática entre moderada a leve (ALT, AST > 1,5 veces el límite superior normal, asociado con fosfatasa alcalina > 2,5 veces el límite superior normal) se observó una disminución del 27% de clearance, como promedio. Basándose en estudios *in vitro*, resulta aparente que las isoenzimas de la subfamilia del citocromo P450-3A se hallan involucradas en el metabolismo del fármaco.

El Docetaxel se liga a las proteínas en una proporción que sobrepasa el 95% y no es afectada por la dexametasona.


Carlos Dónele
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

Dosificación:

La dosis media aconsejada es de 100 mg/m² administrados en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas.

Para reducir la incidencia y severidad de la retención de líquido se debe pretratar a todos los pacientes con corticosteroides orales. La premedicación recomendada sólo debe consistir en corticosteroides orales como dexametasona, 16 mg por día durante 5 días, con comienzo un día antes de cada administración de este medicamento.

No se ha comprobado la utilidad de los antihistamínicos en el control de la retención de líquidos.

En pacientes con neutropenia, reacciones cutáneas o neuropatía periférica, al igual que otras sustancias quimioterápicas, se debe efectuar un cuidadoso monitoreo de los recuentos de neutrófilos constituye una parte esencial de la terapia con Docetaxel. Se debe tener en cuenta un ajuste de dosis en estos casos.

No se debe administrar este medicamento hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 1.500 células/mm³. A los pacientes afectados por neutropenia febril, neutropenia grave (neutrófilos <500 células/mm³ por más de una semana), reacción cutánea grave o acumulativa, o neuropatía periférica grave durante la terapia con Docetaxel, se les debe reducir la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si estas reacciones persisten, la dosis debe disminuirse de 75 mg/m² a 55 mg/m².

Pacientes con deficiencia hepática leve: la dosis recomendada de Docetaxel para pacientes que tienen valores de transaminasas incrementados (ALT o AST) en mayor medida que 1,5 veces el límite superior del rango normal e incrementos en fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces al límite superior del rango normal, la dosis es de 75 mg/m².

Posología y forma de administración

Docetaxel GP Pharm se restringe a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo deber ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa

Dosis recomendada

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede administrarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (ej, 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada. Se puede utilizar G-CSF como profilaxis para reducir el riesgo de toxicidad hematológica.

Para el cáncer de próstata, ya que se administra 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

La dosis recomendada de docetaxel para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, 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 (tratamiento TAC)

La posología recomendada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m².

En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m² de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²)

La dosis recomendada de docetaxel En combinación con trastuzumab es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab.

En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel se administraron inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

La dosis recomendada de docetaxel en combinación con capecitabina, es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas, seguido de un periodo de 1 semana de descanso. Para calcular la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, se debe consultarla ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

La pauta posología recomendada para pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón nomicrocítico, es de 75 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30-60 minutos

La dosis recomendada para un tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, es de 75 mg/m², como agente único.

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

Se recomiendan 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (las dos sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se debe repetir cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, **tener en cuenta el ajuste de dosis durante el tratamiento.**

Cáncer de cabeza y cuello

En este caso los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323) 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 en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia. Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel 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.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

General

No administrar docetaxel 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, se deberá reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². El tratamiento debe interrumpirse si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m²,

Carlos Dóndolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

Terapia adyuvante para cáncer de mama

En aquellos pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, se debe considerar el uso de G-CSF en profilaxis primaria.

En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m² para todos los ciclos posteriores

Se les debe reducir la dosis a 60 mg/m² para aquellos pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4

En combinación con cisplatino

Se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos para los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel 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 < 25000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, **Tener siempre en cuenta el ajuste de dosis.**

En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, se debe consultar la ficha técnica de capecitabina.
- Es necesario retrasar la administración en pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.
- En pacientes que desarrollan toxicidad en Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1 y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.
- Se debe interrumpir la administración de docetaxel en caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4. **Tener siempre en cuenta el ajuste de dosis.**

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m² 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 de 60 a 45 mg/m² si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia. Se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m² en caso de trombocitopenia grado 4,

Los pacientes no deben tratarse nuevamente con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm³. Se debe suspender el tratamiento si estas toxicidades persisten. Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel 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
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir un 20% la dosis de docetaxel y 5-FU Segundo episodio: suspender el tratamiento
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU Segundo episodio: suspender solo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes. Tercer episodio: reducir un 20% la dosis de docetaxel
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU Segundo episodio: suspender solo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes.

Tener presente el ajuste de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo,


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m²

En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis. 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 valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad. aún no se ha establecido

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

Pacientes de edad avanzada

No hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada en base a los datos farmacocinéticos correspondientes a esta población. Se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad (ver la ficha técnica de capecitabina).

Administración:

La administración de Docetaxel es por vía intravenosa.

No se recomienda el uso de equipamiento de policloruro de vinilo (PVC) para preparar las soluciones para infusión. El Polisorbato 80 puede provocar la extravasación del dietilhexil ftalato (DEHP) desde el PVC a la solución a perfundir. Para minimizar la exposición del paciente a DEHP, preparar las soluciones de Docetaxel preferiblemente en envases de vidrio o en envases plásticos de polipropileno o poliolefina. La administración se puede realizar con equipos de polietileno.

Docetaxel debe ser administrado a través de un filtro en línea con una membrana microporosa no mayor de 0,22 micrones.

Precauciones para la Administración: DOCETAXEL GP PHARM es un agente antineoplásico, y debido a su potencial tóxico, debe ser manipulado con precaución. Se recomienda usar guantes. En caso de contacto de la piel, o de las membranas mucosas con el producto diluido o la solución de perfusión, se deberá lavar la parte afectada inmediatamente con agua y jabón. La aguja o catéter intravenoso deberá colocarse adecuadamente antes de inyectar el medicamento. La dispersión al tejido circundante durante la administración intravenosa puede provocar una considerable


Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

irritación, necrosis del tejido local o tromboflebitis. Si ocurre extravasación, se debe suspender la inyección de inmediato y cualquier porción remanente debe introducirse en otra vena. Solamente **personal médico debidamente capacitado** debe manipular este y todo otro agente citotóxico.

Esta operación debe excluir mujeres embarazadas.

INSTRUCCIONES DE USO DE LA SOLUCIÓN CONCENTRADA DE DOCETAXEL Y EL DISOLVENTE PARA DOCETAXEL.

Advertencia: Es de suma importancia leer adecuadamente el contenido de siguiente procedimiento antes de la preparación de la solución diluida o la solución para perfusión.

Presentación: DOCETAXEL GP PHARM 20 mg se suministra en viales monodosis, cada estuche contiene 1 vial monodosis de 20 mg/0,5 ml y 1 vial de 1,5 ml de diluyente. Conservar en heladera de 2 a 8°C, en su estuche original y al abrigo de la luz.

Preparación de la solución diluida: Sacar de la heladera un número necesario de envases de DOCETAXEL GP PHARM y del disolvente y dejarlos en reposo durante 5 minutos a temperatura ambiente. Extraer por medio de una jeringa con aguja todo el contenido del disolvente correspondiente e inyectarlo en el vial de DOCETAXEL GP PHARM. Agitar la mezcla manualmente durante 15 segundos. Dejar reposar el vial diluido durante 5 minutos a temperatura ambiente y corroborar que la solución sea clara y homogénea (debe tenerse en cuenta que la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido al polisorbato 80 en la fórmula). La solución diluida contiene 10 mg por ml de Docetaxel y es estable durante 8 horas mantenido refrigerado entre 2 y 8°C, al abrigo de la luz.

Preparación de la solución de perfusión: Será necesario más de un vial de solución diluida para obtener la dosis requerida por el paciente. Mediante el empleo de jeringas graduadas con agujas, extraer el volumen correspondiente de solución diluida, conteniendo 10 mg por ml de Docetaxel, según la dosis requerida por el paciente, en mg. Inyectar el volumen necesario de solución dilución en una bolsa de infusión de 250 ml que contenga solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9%. (En caso de ser necesaria una dosis de Docetaxel superior a 240 mg de Docetaxel, deberá emplearse un volumen de excipiente de infusión mayor, de manera que la concentración de Docetaxel no supere de 0,9 mg por ml.)

Mezclar manualmente la bolsa, mediante un movimiento rotatorio. La solución de perfusión de Docetaxel se administrará por vía endovenosa, tan pronto como sea posible después de su preparación, mediante una perfusión de 1 hora, a temperatura ambiente y condiciones normales de luz. Las soluciones diluidas y la solución para perfusión de Docetaxel deben ser inspeccionadas antes de su uso: deben descartarse las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

Presentación: DOCETAXEL GP PHARM 80 mg se suministra en viales monodosis, cada estuche contiene 1 vial monodosis de 80 mg/2,0 ml y 1 vial de 6,0 ml de diluyente. Conservar en heladera de 2 a 8°C, en su estuche original y al abrigo de la luz.

Preparación de la solución diluida: Sacar de la heladera un número necesario de envases de DOCETAXEL GP PHARM, y del disolvente y dejarlos en reposo durante 5 minutos a temperatura ambiente. Extraer por medio de una jeringa con aguja todo el contenido del disolvente correspondiente e inyectarlo en el vial de DOCETAXEL GP PHARM. Agitar la mezcla manualmente durante 15 segundos. Dejar reposar el vial diluido durante 5 minutos a temperatura ambiente y corroborara que la solución sea clara y homogénea (debe tenerse en cuenta que la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido al polisorbato 80 en la fórmula). La solución diluida contiene 10 mg por ml de Docetaxel y es estable durante 8 horas mantenido refrigerado entre 2 y 8°C, al abrigo de la luz.

Preparación de la solución de perfusión: Será necesario más de un vial de solución diluida para obtener la dosis requerida por el paciente. Mediante el empleo de jeringas

graduadas con agujas, extraer el volumen correspondiente de solución diluida, conteniendo 10 mg por ml de Docetaxel, según la dosis requerida por el paciente, en mg. Inyectar el volumen necesario de solución dilución en una bolsa de infusión de 250 ml que contenga solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9%. (En caso de ser necesaria una dosis de Docetaxel superior a 240 mg de Docetaxel, deberá emplearse un volumen de excipiente de infusión mayor, de manera que la concentración de Docetaxel no supere de 0,9 mg por ml.)

Mezclar manualmente la bolsa, mediante un movimiento rotatorio. La solución de perfusión de Docetaxel se administrará por vía endovenosa, tan pronto como sea posible después de su preparación, mediante una perfusión de 1 hora, a temperatura ambiente y condiciones normales de luz. Las soluciones diluidas y la solución para perfusión de Docetaxel deben ser inspeccionadas antes de su uso: deben descartarse las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al docetaxel y a otros taxanos. Neutropenia severa (< 1.000 neutrófilos/mm³).

Lactantes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Docetaxel en niños. El fármaco puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una embarazada.

El Docetaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

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

Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones

Las contraindicaciones de otros medicamentos se aplican también cuando se combinan con docetaxel

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para el tratamiento de cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (ej. 8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede 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 es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel

Hematología

La reacción adversa más frecuente de docetaxel es la neutropenia. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre alrededor de los 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea \geq a 1.500 células/mm³

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

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

. En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con 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. Debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria para los pacientes de cáncer de mama que reciben terapia adyuvante con TAC, para reducir el riesgo de una


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm O.A.

neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente vigilados

Reacciones de hipersensibilidad

Teniendo en cuenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado.

No deberán volver a ser tratados con docetaxel aquellos pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

Se deben monitorizar. Estrechamente aquellos pacientes con retención de líquidos grave, como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis,

Trastornos respiratorios

Se notificaron casos de síndrome de distress respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio que podrían estar asociados con un desenlace mortal.

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado. En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se


Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S:A:

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 conocen casos en pacientes con la función renal gravemente alterada tratados con docetaxel

Sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis

Toxicidad cardiaca

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

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

Trastornos oculares

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

Otras

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

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

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

Neutropenia comprometida

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

Reacciones gastrointestinales

Deben ser valorados y tratados de forma inmediata aquellos síntomas como dolor y sensibilidad abdominal tempranos, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia ya que pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

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

Leucemia

Se requiere un seguimiento hematológico por el riesgo de mielodisplasia o leucemia mieloide retrasados en aquellos pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC),

Pacientes con 4 ó + ganglios

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

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N. 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

Pacientes de edad avanzada

Son escasos los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años de edad en tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida.

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en un estudio de cáncer de próstata, 209 pacientes tenían 65 o más años y 68 pacientes eran mayores de 75. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la tasa de incidencia de aparición de cambios en las uñas relacionada con el tratamiento aumentó en un $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años de edad o fue incluso superior en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de aparición de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados con el tratamiento fue un $\geq 10\%$ superior en pacientes de 75 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 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II), 74 tenían al menos 65 años de edad y 4 pacientes tenían al menos 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes de edad avanzada frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente vigilados.

Excipientes

Docetaxel GP Pharm contiene un 50% de volumen de etanol anhidro (alcohol), que es equivalente a 395 mg etanol anhidro por vial, equivalente a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino por vial. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Se deben considerar los eventuales efectos sobre el sistema nervioso central. El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. También se debe considerar que la cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar máquinas. DOCETAXEL debería ser administrado bajo supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes antineoplásico.

Muertes tóxicas: la administración de 100 mg/m^2 de Docetaxel fue asociada con muertes consideradas posiblemente o probablemente relacionadas al tratamiento en un 2.0% en pacientes con cáncer de pecho metastásico, ambos previamente tratados o bajo tratamiento, con función hepática normal, y en 11.5% de pacientes con varios tipos de tumores quienes han tenido función hepática anormal (SGOT y/o SGPT >1.5 veces ULN junto con AP >2.5 veces ULN). Mientras pacientes con administraciones a 60 mg/m^2 , la relación con mortalidad del tratamiento ocurrió en 0.6% de pacientes con función hepática normal y en 3 de 7 pacientes con función hepática anormal. Aproximadamente la mitad de las muertes ocurrieron durante el primer ciclo.

Régimen de premedicación: todos los pacientes deberían ser premedicados con corticosteroides como dexametasona 16 mg por día, por 3 días, 1 día anterior al Docetaxel, esto reduce la retención severa de fluido y de reacciones de hipersensibilidad. Este régimen fue evaluado en 92 pacientes con cáncer de pecho metastásico previamente tratados con quimioterapia de Docetaxel en una dosis de 100 mg/m^2 cada 3 semanas.

Reacciones de hipersensibilidad: los pacientes deberían ser observados en reacciones de hipersensibilidad, principalmente en la primera y segunda infusión. Reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por hipotensión y/o broncoespasmo, o salpullido/eritema generalizado ocurre en 2.2 % de 92 pacientes premedicados con corticosteroides en 3 días. Reacciones de hipersensibilidad requirió la discontinuación de infusión de Docetaxel en 5 de 1260 pacientes con tumores de varios tipos quienes no recibieron premedicación, pero en 0/92 pacientes

premedicados con corticosteroides en 3 días. Pacientes con reacciones de hipersensibilidad severas deberán dejar o no ser tratadas con Docetaxel.

Efectos hematológicos: neutropenia (>2000 neutrófilos/ mm^3) ocurre en todos los pacientes con $60\text{-}100$ mg/m^2 de Docetaxel y grado 4 de neutropenia (<500 células/ mm^3) ocurre en 85% de pacientes con 100 mg/m^2 y en 75% de pacientes con 60 mg/m^2 . La supervisión frecuente de la cantidad en sangre, en consecuencia, esencial, para que la dosis pueda ser ajustada. Docetaxel no debería ser administrada en pacientes con neutrófilos $<$ a 1500 células/ mm^3 .

Neutropenia febril ocurre en aproximadamente 12% de pacientes con 100 mg/m^2 pero es común también en pacientes con 60 mg/m^2 .

Tres pacientes con cáncer de pecho con desordenes severos de hepáticos (bilirrubina >1.7 veces ULN) desarrollaron sangrado gastrointestinal fatal asociado con trombopenia severa inducida por la droga.

Embarazo: Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Estudios en ratas y conejos ambas a dosis ≥ 0.3 y 0.03 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$, respectivamente (aproximadamente $1/50$ y $1/500$ de la dosis máxima diaria en humanos recomendada sobre una base en mg/m^2), administrado en el periodo de organogénesis, ha demostrado que Docetaxel es embriotóxico y fetotóxico (caracterizado por mortalidad intrauterina, disminución de resorción, reducción de peso del feto, y retraso de la osificación fetal). La dosis indicada anteriormente causa toxicidad maternal.

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas usando Docetaxel. Si se utiliza Docetaxel durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras recibe la droga, debería ser adecuadamente informada sobre los potenciales peligros al feto o los riesgos potenciales de la pérdida del embarazo. Las mujeres con potencial maternidad deberían ser aconsejadas apropiadamente para evitar quedar embarazada durante la terapia con Docetaxel.

SOLVENTE:

Advertencias: Contiene 6.94 % de alcohol etílico.

Precauciones: Se deberá tener precaución por la presencia de alcohol etílico en personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. No se debe administrar en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Generales: responde a algunos pacientes que no experimentan mejoría en su estado a través de la terapia y pueden empeorar su estado. La relación entre los cambios y el estado, dependiente de la terapia y tratamiento relacionados a efectos laterales no han sido establecidos.

Efectos hematológicos: para supervisar ocurrencia de mielotoxicidad, se recomienda el conteo frecuente de células de sangre periféricas en todos los pacientes que han recibido Docetaxel. No debería ser retirado de los pacientes los subsecuentes ciclos de Docetaxel hasta recuperar un nivel de neutrófilos $>$ a 1500 células/ mm^3 y un nivel de plaquetas $>$ a 100000 células/ mm^3 .

Es recomendable una disminución de un 25% de la dosis de Docetaxel durante ciclos subsecuentes seguido de una severa neutropenia (<500 células/ mm^3) durante 7 días más, neutropenia febril, o una infección grado 4 en un ciclo de Docetaxel Inyectable Concentrado.

Reacciones de Hipersensibilidad: reacciones de hipersensibilidad pueden llegar a ocurrir algunos minutos luego de iniciado una Infusión de Docetaxel. Si ocurren reacciones menores como vaciado o reacciones superficiales localizadas, requerir inmediatamente la discontinuación de Docetaxel y la terapia agresiva. A todos los pacientes se les deberían suministrar un corticosteroide oral previo a la iniciación de Docetaxel Infusión.

Cutáneo: ha sido observado eritema localizado de las extremidades con edema seguido por descamación. En caso de toxicidad superficial, es recomendable un ajuste en la dosis. La proporción de la interrupción debido a la toxicidad superficial era de 1.6% para pacientes con cáncer de pecho con metástasis. Entre 92 pacientes de


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

cáncer de pecho premedicado con corticosteroide durante 3 días, no se informó de casos de toxicidad superficial severa y de pacientes con interrupción de Docetaxel.

Retención de fluidos: ha sido informado de retención de fluidos debido a la terapia con Docetaxel. Los pacientes deberían ser premedicados con corticosteroide oral previo a la administración de Docetaxel para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluidos. Los pacientes con efusiones preexistentes deberían ser supervisados minuciosamente desde la primera dosis por la posible exacerbación de la efusión. Cuando ocurre retención de fluidos, el edema periférico usualmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con una pérdida de peso medio de 2 kg.

Entre 92 pacientes con cáncer de pecho premedicados con corticosteroide durante 3 días, la retención de fluidos moderada ocurrió en un 27.2% y la retención severa de fluidos en un 6.5%. La dosis media de ataque de retención de fluidos moderada a severa fue de 819 mg/m^2 , 9.85 de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a la retención de fluidos: 4 pacientes. La dosis media acumulativa a la discontinuación del tratamiento debido a la retención de fluidos fue de 1021 mg/m^2 . La retención de fluido fue completa, pero a veces lenta, reversible con una media de 16 semanas después de la última infusión de Docetaxel. Los pacientes que desarrollaron edema periférico pueden ser tratados con medidas estándar, como por ej: restricción de sal, diuréticos orales.

Neurológicos: síntomas severos de neurosensibilidad fueron observados en un 5.5% de pacientes con cáncer de pecho, y resultó en un 6.1% en la discontinuidad del tratamiento. Cuando estos síntomas ocurren deberá ser ajustada la dosis. Si el síntoma persiste se deberá discontinuar el tratamiento.

Astenia: ha sido informado severa astenia en un 14% de pacientes con cáncer de pecho pero ha llevado a la discontinuidad del tratamiento en solo un 1.8%. Síntomas de fatiga y debilidad pueden durar unos días a varias semanas y pueden estar asociados con el deterioro del estado general en pacientes con enfermedad progresiva.

Mutagénesis, carcinogénesis, deterioro de fertilidad: no hay estudios que avalen la carcinogénesis debido al Docetaxel. El Docetaxel ha demostrado ser clastogénico en los test in vitro de aberración de cromosomas en células CHO-K1 y en ensayos micronuclear in vivo en ratones, pero no indujo a mutagénesis en el ensayo de Ames o en el ensayo de mutación del gen CHO/HGPRT. Docetaxel no produce deterioro en la fertilidad en ratas cuando es suministrado en dosis IV múltiples de a 0.3 mg/kg (aproximadamente de $1/50$ de la dosis humana recomendada sobre una base de mg/m^2), pero se informó una disminución del peso testicular. La correlación con resultados de un ciclo de 10 estudios de toxicidad (usando una dosis por cada 21 días en 6 meses) en ratas y perros en donde la atrofia o degeneración testicular fue observada a dosis IV de 5 mg/kg en ratas y 0.375 mg/kg en perros (aproximadamente $1/3$ y $1/15$ de la recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2 , respectivamente).

Embarazo: ver **Advertencias** en embarazo categoría D.

Lactancia: no es conocido si Docetaxel es excretado en la leche humana. Debido a que algunas drogas son excretadas en la leche humana, y debido a potenciales reacciones adversas en infantes lactantes por Docetaxel, la madre debería dejar de amamantar previo a la administración de la droga.

Uso pediátrico: la seguridad y la efectividad de Docetaxel en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Precauciones especiales para Manipulación y Eliminación de este Medicamento: Como todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras.



Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
QP Phd/Ph D.A.

Si bien no existe consenso general sobre los procedimientos a seguir, se recomienda:

- Solamente el personal entrenado debe manipular esta clase de medicamento. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas. Deberá ser administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.
- La manipulación y reconstitución del producto deben ser realizados en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable. Se requiere tomar las debidas precauciones en su utilización, indispensables para todo agente citotóxico.
- Todo el material no utilizado que haya estado en contacto con drogas citotóxicas, debe ser separado, puestos en bolsa de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a la droga ocurren en no menos de 5% de los pacientes de una comparación para tres poblaciones quienes recibieron Docetaxel en una administración de 100 mg/m² en una infusión de 1 hora cada 3 semanas: 2045 pacientes con tumores de varios tipos y su función hepática normal; el subconjunto de 965 pacientes con cáncer de pecho localmente avanzado o con metástasis, ambos previamente tratados o sin tratamiento con quimioterapia; los cuales presentan función hepática normal; y un adicional de 61 pacientes con tumores de varios tipos quienes poseen función anormal hepática. Estas reacciones son posiblemente consideradas o relacionadas probablemente a Docetaxel. La seguridad es generalmente similar en pacientes que reciben Docetaxel para el tratamiento de carcinoma de pecho y en pacientes con otros tipos de tumores.

Hematológico: la supresión reversible de la médula es la mejor mayor dosis limitante de la toxicidad del Docetaxel. El tiempo medio fue 7 días, mientras la duración media de neutropenia (>500 células/mm³) fue 7 días. Mientras 2045 pacientes con tumores sólidos y normal LFTs, neutropenia severa ocurre en 75.4% y duro por más de 7 días en 2.9% del ciclo.

Neutropenia febril (<500 células/mm³ con temperatura > a 38°C con antibióticos IV y/o hospitalización) ocurrió en un 11% de pacientes con tumores sólidos, en 12.3% cáncer de pecho con metástasis, y en 9.8% de 92 pacientes con cáncer de pecho premedicados 3 días con corticosteroides.

Episodios con severas infecciones ocurrieron en 6.1% de pacientes con tumores sólidos, en 6.4% de pacientes con cáncer de pecho con metástasis y en 5.4% de 92 pacientes con cáncer de pecho premedicados 3 días con corticosteroides.

Reacciones de hipersensibilidad: eventos menores, incluyendo vaciado, salpullido con o sin prurito, disnea, o fiebre de droga, han sido informado y resueltos en la discontinuación de la infusión y terapia apropiada.

Retención de fluidos: ver Precauciones.

Cutáneo: ha sido observado reacciones cutáneas irreversible caracterizada por un sarpullido incluyendo erupción cutánea, principalmente en los pies y/o manos, pero también en los brazos, o tórax, usualmente asociado con prurito. Las erupciones generalmente se observan dentro de 1 semana luego de la infusión de Docetaxel, recuperado antes de la próxima infusión, y no se había desactivado.

Severos desórdenes en la uña caracterizado por hipo- o hiperpigmentación, y ocasionalmente por onicolisis (en 0.8% de pacientes con tumores sólidos) y dolor.

Neurología: ver Precauciones.

Gastrointestinal: reacciones gastrointestinales (náuseas y/o vómitos y/o diarrea) son generalmente suaves a moderadas. Las reacciones severas ocurren en un 3-5% de los pacientes con tumores sólidos y a una magnitud similar entre pacientes con cáncer

Carlos Donolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S:A:

de pecho con metástasis. La incidencia de reacciones severas fue del 1% o menos en pacientes con cáncer de pecho premedicados con corticosteroides durante 3 días.

Severas estomatitis ocurren en un 5.5% de pacientes con tumores sólidos, en un 7.4% de pacientes con cáncer de pecho con metástasis, y en 1.1% de los 92 pacientes con cáncer de pecho premedicados con corticosteroides durante 3 días.

Cardiovascular: Hipotensión ocurrió en 2.8% de pacientes con tumores sólidos; 1.2% del tratamiento requerido. Los eventos significantes clínicamente como falla del corazón, taquicardia del seno, temblor del atrial, disritmia, angina inestable ocurren raramente.

Reacciones del sitio de Infusión: las reacciones del sitio de infusión son generalmente suaves y consiste en hiperpigmentación, inflamación, piel rojiza o seca, flebitis, extravasación o inflado de la vena.

Hepático: en pacientes con normal LFTs, el valor de bilirrubina mayor que el ULN ocurren en 8.9% de pacientes. Disminución en SGOT o SGPT >1.5 veces el ULN, o fosfatasa alcalina >2.5 veces ULN, se observó en 18.9% y en 7.3% de pacientes respectivamente. Mientras con Docetaxel, la disminución de SGOT y/o SGPT >1.5 veces ULN concomitantemente con fosfatasa alcalina > 2.5 veces ULN ocurre en 4.3% de pacientes con normal LFTs.

Evaluación continua: lo siguiente se ha informado los eventos adversos serios de relación incierta al Docetaxel:

Cuerpo en conjunto: dolor abdominal, dolor difuso, dolor de pecho, fenómeno de radiación.

Cardiovascular: fibrilación atrial, trombosis de vena profunda, anomalía del ECG, tromboflebitis, embolismo pulmonar, síncope, taquicardia, infarto miocárdial.

Digestivo: constipación, úlcera duodenal, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, obstrucción intestinal, íleus, perforación gastrointestinal, enterocolitis neutropénica, deshidratación en relación al desorden digestivo.

Nervioso: confusión, ataque.

Respiratoria: disnea, edema pulmonar agudo, síndrome de dolor respiratorio agudo, neumonía intersticial.

Urogenital: insuficiencia renal.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como la ciclosporina, el ketoconazol y la eritromicina (demostrado en estudios in vitro)

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo.

Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4

En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

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


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Es necesario advertir a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel que eviten quedar embarazadas y, en el caso de que ello ocurra, deben informar inmediatamente al médico tratante. Durante el tratamiento es necesario utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel NO DEBE ser utilizado durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado

Lactancia

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

Fertilidad

Docetaxel ha mostrado efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina en estudios preclínicos

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Si bien no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas la cantidad de etanol en Docetaxel puede alterar la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

- 1,312 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).


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

- 1,276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel combinados con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

Se describen estas reacciones 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 $< 1/1.000$); 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 si se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Se presentan reacciones adversas (de todos los grados) notificadas en $\geq 10\%$ para la combinación con trastuzumab. 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, comparados con docetaxel administrado en monoterapia.

Combinado 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 (ver *Ficha técnica de capecitabina*).

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se observaron reacciones cutáneas reversibles generalmente como 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.

Las erupciones aparecieron generalmente, en la semana después de la perfusión de docetaxel. Con menos frecuencia, se observaron síntomas graves, como erupciones


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S:A:

seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se observaron reacciones en el lugar de la perfusión generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena. Se observó 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 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Infecciones e infestaciones Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%) Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%) Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril Trombocitopenia (G4: 0,2%) Trastornos del sistema inmunológico Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Anorexia Trastornos del sistema nervioso Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%) Trastornos cardiacos Arritmia (G3/4: 0,7%) Fallo cardiaco Trastornos vasculares Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Disnea (grave: 2,7%) Trastornos Estomatitis (G3/4: Estreñimiento (grave: Esofagitis (grave: 0,4%)
13 Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes gastrointestinales 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%) 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia (grave: 1,4%) Artralgia Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardiaco (grave: 0,4%) Exploraciones complementarias Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m²

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso Se conocen datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Las reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: un caso de alopecia no reversible al finalizar el 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 (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP PHARM S.A.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para docetaxel 75 mg/m² en monoterapia

Clasificación de Órganos del sistema MedDRSA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial Periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar 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%)	


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S:A

Exploraciones complementarias		Aumentode bilirrubina en sangre G3/4 (<5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	
-------------------------------	--	---	--

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e Infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión

Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%) Vómitos (G3/4: 5%) Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 8,1%); Retención de líquidos (grave: 1,2%) Dolor	Reacción en la zona de perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<2,5%)	Aumento de AST G3/4 (<1%); Aumento de ALT G3/4 (<1%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Infecciones e infestaciones Infección (G3/4: 7,8%) Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%) Trastornos del sistema inmunológico Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Anorexia Trastornos del sistema nervioso Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)
 Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Trastornos cardiacos Fallo cardiaco; Arritmia (no grave) Trastornos vasculares Hipotensión Trastornos gastrointestinales Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Astenia (grave 8,1%); Retención de líquidos (grave 1,2%); Dolor Reacción en la zona de perfusión Exploraciones complementarias Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%) Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (<1%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico 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	Neutropenia (G4: 51,5%);	Neutropenia febril	

linfático	Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%) Diarrea (G3/4: 6,4%) Estomatitis (G3/4: 2%);	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%) Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

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 sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)
 Trastornos cardíacos Arritmia (G3/4: 0,7%) Fallo cardíaco Trastornos vasculares
 Hipotensión (G3/4: 0,7%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes 0,7%)
 Trastornos gastrointestinales Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea
 (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%) Estreñimiento Trastornos de la piel y del tejido


 Carlos Donolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S:A:

subcutáneo Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia (grave: 0,5%) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%) Reacción en la zona de perfusión; Dolor Exploraciones complementarias Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%) Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4:32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epiestaxis; dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ; Diarrea, Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia;Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en 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	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
Reacciones adversas frecuentes Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Anorexia Trastornos psiquiátricos Insomnio Trastornos del sistema nervioso
Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia Trastornos oculares Aumento del lagrimeo; conjuntivitis Trastornos cardíacos Fallo cardíaco Trastornos vasculares

Linfedema Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea Trastornos gastrointestinales Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes Reacciones adversas frecuentes 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 el criterio NCI-CTC). Se debe considerar que estos datos están probablemente infravalorados, 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 cardiacos

Se notificaron fallo cardiaco 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 suministrado docetaxel en monoterapia. En el grupo tratado con docetaxel asociado con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m² en combinación con capecitabina

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4:<1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4:63%); Anemia (G3/4: 10%);	Trombocitopenia (G3/4:3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Mareos; Cafalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%) Tos (G3/4: < 1%) Epistaxis (G3/4: <1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolor abdominal superior; Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%);	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: <1%); Decoloración de las uñas; Onicosis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%);	Dolor en 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: 3%); Edema periférico (G3/4: 3%)	Letargo, Dolor
Exploraciones complementarias		Reducción de peso; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Infecciones e infestaciones Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
 Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)
 Trombocitopenia (G3/4: 3%) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Anorexia (G3/4: 1%);
 Disminución del apetito Deshidratación (G3/4: 2%); Trastornos del sistema nervioso Disgeusia (G3/4: < 1%);
 Parestesia (G3/4: < 1%) Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica Trastornos oculares Aumento del lagrimeo
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)
 Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%) Trastornos gastrointestinales Estomatitis (G3/4: 18%);
 Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%);
 Dispepsia Dolor abdominal superior; Sequedad de boca Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Síndrome mano-pie (G3/4: 24%);
 Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)
 Decoloración de las uñas; Onicosis (G3/4: 1%) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia (G3/4: 2%);
 Artralgia (G3/4: 1%) Dolor en 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%)

Tabla de las 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 sensorial periférica (G3/4:1,2%)	Neuropatía motora periférica (G3/4:0%)

	Disgeusia (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%)	

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 sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
 Trastornos oculares Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%) Trastornos cardíacos Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%) Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%) Trastornos gastrointestinales Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave) Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%)

Tabla de las reacciones adversas para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e Infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G4:		

Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

linfático	59,2%); Trombocitopenia (G4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: 0,1%);	Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,1%)	
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
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%); Estreñimiento (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 (grave: 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%)	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Infecciones e
 infestaciones Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,6%) Trastornos
 de la sangre y del sistema linfático Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%);
 Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA) Trastornos del sistema
 inmunológico Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%) Trastornos del metabolismo y de la
 nutrición Anorexia (G3/4: 1,5%) Trastornos del sistema nervioso Disgeusia (G3/4:
 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4:0.4 %)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
 Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Trastornos
 generales y alteraciones en el lugar de administración Astenia (G3/4: 10%); Pirexia
 (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%) Exploraciones complementarias Aumento
 de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con
 docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes
 con afectación ganglionar (TAX 316) y sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) en
 cáncer de mama

Trastornos del sistema nervioso

En 10 de los 84 pacientes que presentaron neuropatía sensorial periférica al final de la
 quimioterapia en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación
 ganglionar (TAX316). se observó que la misma continuaba durante el seguimiento

Trastornos cardiacos

Experimentaron insuficiencia cardiaca congestiva en el Estudio TAX316, 26 pacientes
 (3,5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3%) en el brazo FAC. Todos excepto un
 paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras
 el periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo
 FAC fallecieron debido a fallo cardiaco. En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6
 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia
 cardiaca congestiva durante el periodo de seguimiento. Un paciente en el brazo TAC
 falleció como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes del brazo TAC y en
 645 de los 736 pacientes del brazo en el estudio TAX316,. Al final del periodo de
 seguimiento (media real de seguimiento de 96 meses), se observó que la alopecia
 continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC
 (2,2%).

En el estudio GEICAM 9805, persistió la alopecia durante el periodo de seguimiento
 (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) y se observó que la alopecia
 continuaba en 49 pacientes (9,2 %) en el brazo TAC y 35 pacientes (6,7 %) en el
 brazo FAC. La alopecia relacionada con el medicamento del estudio empezó o
 empeoró durante el periodo de seguimiento en 42 pacientes (7,9 %) en el brazo TAC y
 30 pacientes (5,8 %) en el brazo FAC.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAX316 la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 121 de las
 202 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia. En el estudio
 GEICAM 9805, persistió la amenorrea durante el periodo de seguimiento (tiempo de
 seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 18
 pacientes (3,4 %) en el brazo TAC y 5 pacientes (1,0 %) en el brazo FAC.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el estudio TAX316, se observó que el edema periférico continuaba en 19 de los
 119 pacientes en los que se observó edema periférico en el brazo TAC y en 4
 pacientes de las 23 pacientes con edema periférico en el brazo FAC. En el estudio
 GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes en el
 brazo TAC y en 1 de los 2 pacientes del brazo FAC al final de la quimioterapia, y no se

resolvió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses). La astenia persistió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3 %) en el brazo TAC y 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Después de 10 años de seguimiento en el estudio GEICAM 9805, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) en el brazo TAC. No se han notificado casos en los pacientes en el brazo FAC. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones neutropénicas La tabla que se observa a continuación muestra que en el grupo TAC del estudio GEICAM, la incidencia de neutropenia de Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria después de que fuera obligatorio.

Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis primaria (GEICAM 9805)

	Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=11) 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)

Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=11) 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)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4:1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastorno del oído y del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash/picor (G3/4: 0,7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 19,0%); Fiebre (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%)	

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%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
Reacciones adversas frecuentes Trastornos del sistema nervioso Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%) Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%) Trastornos oculares Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%) Trastornos del oído y del laberinto Audición alterada (G3/4: 0%) Trastornos cardíacos Arritmia (G3/4: 1,0%). Trastornos gastrointestinales Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%) Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia (G3/4: 4,0%) Rash/picor (G3/4: 0,7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Letargo (G3/4: 19,0%); Fiebre (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello 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	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e Infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G4: 5,2%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%);	Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash/picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Eddema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Infecciones e infestaciones Infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%) Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%) Neutropenia febril Trastornos del sistema Hipersensibilidad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes
Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes inmunológico

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

grave) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Anorexia (G3/4: 0,6%) Trastornos del sistema nervioso Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%) Mareos Trastornos oculares Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis Trastornos del oído y del laberinto Audición alterada Trastornos cardíacos Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%); Arritmia (G3/4: 0,6%) Trastornos vasculares Trastornos venosos (G3/4: 0,6%) Trastornos gastrointestinales Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%) Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odin ofagia (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/picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%) Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia (G3/4: 0,6%) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema Exploraciones complementarias Aumento de peso

Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX324)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Infecciones e infestaciones Infección (G3/4: 3,6%) Infección neutropénica Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%) Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Reacciones adversas muy frecuentes Reacciones adversas frecuentes Reacciones adversas poco frecuentes Trastornos del sistema inmunológico Hipersensibilidad Trastornos del metabolismo y de la nutrición Anorexia (G3/4: 12,0%) Trastornos del sistema nervioso Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%) Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%) Trastornos oculares Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Trastornos del oído y del laberinto Audición alterada (G3/4: 1,2%) Trastornos cardíacos Arritmia (G3/4: 2,0%) Isquemia de miocardio Trastornos vasculares Trastornos venosos Trastornos gastrointestinales Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odin ofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4) Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%) Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor Sequedad de la piel; Descamación cutánea Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Mialgia (G3/4: 0,4%) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Letargo (G3/4: 4,0%) Piresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%) Exploraciones complementarias Disminución de peso Aumento de peso

Experiencia post-comercialización

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

Se notificaron casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico relacionados con docetaxel, cuando se utilizó en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificó supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas.

Se notificó coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmunológico

Se notificaron algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales.

Trastornos del sistema nervioso

Se observaron casos raros de convulsiones o de pérdida transitoria de conocimiento tras la administración de docetaxel. Estas reacciones aparecen algunas veces durante la perfusión del medicamento.

Trastornos oculares


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

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

Trastornos del oído y del laberinto

En raras oportunidades se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

Trastornos cardiacos

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Rara vez se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Raramente se han comunicado casos 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 bulosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis 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 permanente (frecuencia no conocida).

Trastornos renales y urinarios

Se notificaron casos de insuficiencia renal y fallo renal. En alrededor del 20% de estos casos no hubo ningún factor de riesgo para fallo renal agudo tales como nefrotoxicidad concomitante a medicamentos y trastornos gastrointestinales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se deben notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización

De esta manera se consigue una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se sugiere a los profesionales sanitarios notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de [Farmacovigilancia de la ANMAT](#)


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 de BPH S.A.

No ha habido ensayos clínicos formales de evaluación de interacción de la droga Docetaxel con otros medicamentos. Ensayos in vitro han demostrado que el metabolismo de Docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por citocromo P450 3A4, como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina, troleandomicina. Debería tomarse precaución cuando estas drogas son administradas en pacientes con tratamiento de Docetaxel para evitar una potencial interacción significativa. No se ha comprobado resistencia cruzada con paclitaxel. La administración de corticosteroides es recomendable para disminuir la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad y retrasar la aparición de edemas.

Sobredosis:

Se han notificado pocos casos de sobredosificación. No existe antídoto conocido para la sobredosificación con docetaxel. En esos casos, el paciente deberá ingresar en una unidad especializada y las funciones vitales serán monitorizadas muy estrictamente. En caso de sobredosis, es probable que se manifieste una exacerbación de las reacciones adversas. Las complicaciones más precoces e importantes de la sobredosificación pueden consistir en depresión medular, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deberían recibir una terapia con G-CSF tan pronto como sea posible desde que se conoce la sobredosificación. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, Taxanos, Código ATC: L01CD02

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

El docetaxel mostró ser citotóxico, in vitro, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. El docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además el docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la p-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversas drogas. In vivo, docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental frente a injertos tumorales en 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 afectación ganglionar (TAX 316)

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 afectación ganglionar y KPS \geq 80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 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 G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

presentaron neutropenia comprometida (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 del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes 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 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 supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia 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 supervivencia libre de enfermedad 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 supervivencia global a los 10 años fue también significativamente mayor con TAC comparado con FAC (76% frente al 69%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo de muerte del 7% ($p = 0,002$). Como el beneficio observado en pacientes con 4 ó + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la SLE y a la SG, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

Los resultados del estudio demuestran globalmente, 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:

Supervivencia libre de enfermedad	Supervivencia global	Subgrupo de pacientes
Número de pacientes	Razón de riesgos* IC 95% p =	Razón de riesgos* IC 95% p = N°
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 ó +	278 0,87 0,70-1,09 0,2290	0,87 0,67-1,12 0,2746

*una razón de riesgos menor que 1 indica que TAC está asociado a una mayor supervivencia libre de enfermedad comparado con FAC

Pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar susceptibles de recibir quimioterapia (GEICAM 9805)

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto randomizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con posibilidad de 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), ó bien 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 en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación 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 los otros 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 en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (Reacciones Adversas). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo a la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

Se realizaron dos análisis: un análisis primario y un análisis 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 los pacientes 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 supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

En el tiempo mediano de seguimiento de 77 meses se ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo 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 supervivencia global (SG) también 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 supervivencia fue 93,7% en el brazo TAC y 91,4% en el brazo FAC a los 8 años de seguimiento, y 91,3 % en el brazo TAC y 89 % en el brazo FAC a los 10 años de seguimiento.

El ratio beneficio riesgo positivo para TAC comparado con FAC permanece sin modificaciones.

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)

Subgrupo de pacientes Número de pacientes en el grupo TAC Supervivencia libre de enfermedad. Razón de riesgos* IC 95% Total 539 0,68 0,49-0,93 Categoría 1 de edad 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 Pre-Menopáusico 285 0,64 0,40-1 Post-Menopáusico 254 0,72 0,47-1,12 *una razón de riesgos (TAC/FAC) menor de 1 indica que TAC está relacionado con una mayor supervivencia libre de enfermedad frente a FAC.

El análisis exploratorio de subgrupos de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que cumplen el criterio quimioterápico de St. Gallen 2009 – (población ITT) se llevó a cabo y se presenta a continuación: Subgrupos TAC FAC Razón de riesgos TAC/FAC (n=539) (n=521) (95% CI) valor de p Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia*

No 18/214 (8,4%) 26/227 (11,5%) 0,796 (0,434 - 1,459) 0,4593 Sí 48/325 (14,8%) 69/294 (23,5%) 0,606 (0,42 - 0,877) 0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

Carlos Dónolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

*ER/PR-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 en 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.

Se comparó Docetaxel 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 supervivencia total (docetaxel 15 meses frente a doxorubicina 14 meses, $p = 0,38$) ni al tiempo hasta la progresión (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 pacientes tratados con doxorubicina (9%) lo interrumpieron debido a la toxicidad cardíaca (tres insuficiencias cardíacas congestivas mortales).

Docetaxel se comparó con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas), en pacientes en los que fracasó el tratamiento con antraciclinas. Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (33% frente a 12%, $p < 0,0001$), prolongó el tiempo hasta la progresión (19 semanas frente a 11 semanas, $p = 0,0004$) y prolongó la supervivencia 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

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, randomizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 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 supervivencia (15,3 meses frente a 12,7 meses; $p = 0,03$), sin alterar la variable principal, la tasa de respuesta global (32% frente a 25%, $p = 0,10$). Se observaron más reacciones adversas graves en grado 3/4 con la monoterapia de docetaxel (55,4%) que con paclitaxel (23,0%).

Docetaxel en combinación con doxorubicina

Se llevó a cabo un estudio randomizado en fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (de 50 mg/m²) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) (grupo AT) frente a doxorubicina (de 60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes se administraron en el día 1 cada 3 semanas. • El tiempo hasta la progresión (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 tasa de respuesta global (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


 Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

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 además, una mayor incidencia de toxicidad cardiaca severa: insuficiencia cardiaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), disminución absoluta de la FEVI \geq 20% (13,1% frente al 6,1%), disminución absoluta de la FEVI \geq 30% (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes tóxicas en un paciente del grupo AT (insuficiencia cardiaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 debido a shock séptico y 3 causadas por insuficiencia cardiaca congestiva). En ambos grupos, la calidad de vida 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 fue estudiado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan 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 como en los que no habían recibido previamente antraciclinas en adyuvancia. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este estudio pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). 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 IHC 3+ y/o FISH positivo.

Resultados de eficacia: Parámetro Docetaxel con trastuzumab1 n = 92 Docetaxel1 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 TTP (meses) (IC 95%) 10,6 (7,6-12,9) 5,7 (5,0-6,5) Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%) 30,52 (26,8-ne) 22,12 (17,6-28,9). TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo estimar o que no se pudo alcanzar. 1 Set completo de análisis (intención de tratamiento) 2 Mediana de la supervivencia 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 en dosis de 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). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 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 un 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 de 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 en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente

mayores para docetaxel a 75 mg/ m² frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (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 Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de respuesta global 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 en fase III, se randomizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky $\geq 70\%$, 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 (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30- 60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m² de vinorelbina (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). TCis n = 408 VCis n = 404 Análisis estadístico Supervivencia global (Variable principal del estudio): Mediana de la supervivencia (meses) Supervivencia a 1 año (%) Supervivencia a los 2 años (%) 11,3 46 21 10,1 41 14 Razón de riesgos: 1,122 [IC 97,2%: 0,937; 1,342]* Diferencia entre tratamientos: 5,4% [IC 95%: -1,1; 12,0] 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 índice de Karnofsky. Los resultados de estos criterios de valoración fueron soporte para 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

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastático refractario a hormonas se han estudiado en un estudio multicéntrico randomizado en 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 periodo de tratamiento. Pacientes que recibieron docetaxel cada tres semanas demostraron una supervivencia global significativamente mayor comparada con aquellos tratados con mitoxantrona. El incremento en supervivencia 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: Variable Docetaxel cada tres semanas Docetaxel cada semana Mitoxantrona cada tres semanas Número de pacientes Mediana de la supervivencia

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

+Stratified log rank test

*Proporción para la significación estadística = 0,0175

** PSA Antígeno Próstata-específico

Dado que el tratamiento con docetaxel administrado cada semana presentó un perfil de seguridad ligeramente superior al tratamiento con docetaxel administrado cada 3 semanas, es posible que ciertos pacientes puedan beneficiarse del tratamiento con docetaxel cada semana.

No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la Calidad de vida global.

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. Fueron tratados 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (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 bien 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 brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del brazo TCF, 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 TCF n = 221 CF n = 224 Mediana del TTP (meses) (IC 95%) Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p* 5,6 (4,86-5,91) 3,7 (3,45-4,47) 1,473 (1,189-1,825) 0,0004 Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%) Estimación a los 2 años (%) Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p* 9,2 (8,38-10,58) 18,4 8,6 (7,16-9,46) 8,8 1,293 (1,041-1,606) 0,0201 Tasa de respuesta global (CR+PR) (%) Valor-p* 36,7 25,4 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 brazo TCF frente al brazo CF. Un análisis actualizado de la supervivencia llevado a cabo con una mediana del tiempo de seguimiento de 41,6 meses, no ha seguido mostrando una diferencia estadísticamente significativa del régimen TCF, aunque sí lo favorece y ha mostrado que existe un claro beneficio de TCF sobre CF entre los 18 y los 30 meses de seguimiento. En conjunto, los resultados de calidad de vida (QoL) y beneficio clínico indican de forma contundente una mejora en el brazo TCF. Los pacientes tratados con TCF 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 índice de Karnofsky (p = 0,0088), en comparación con los pacientes tratados con CF

Cáncer de cabeza y cuello

• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323) La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma

escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T) seguido de 75 mg/m² de cisplatino (P), 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 (TPF/RT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), 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 ($\geq 25\%$ 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 (PF/RT). La radioterapia 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 radioterapia (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 radioterapia. Los pacientes del brazo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino 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 supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF, $p = 0,0042$ (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (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 con intención de tratar)

Variable	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181	Mediana de la supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%)	Razón de riesgos ajustada (IC 95%)	Valor-p*
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)	0,70 (0,55-0,89)	0,0042	
Mediana de la supervivencia global (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)	0,72 (0,56-0,93)	0,0128	
Mejor respuesta global a la quimioterapia (%) (IC 95%)	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%)	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%)	15,7 (13,4-24,6)	11,7 (10,2-17,4)	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 TPF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud Global de forma significativa, en comparación con los tratados con PF ($p = 0,01$, según la escala EORTC-QLQC30). Parámetros de beneficio clínico En las subescalas de estado

Carlos Dónolo
 Farmacéutico
 M.N.: 8738
 Director Técnico
 GP Pharm S.A.

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 TPF frente a PF. La mediana del tiempo hasta el primer deterioro del estado funcional de la OMS fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al PF. El grado de intensidad de dolor mejoró en ambos grupos durante el tratamiento, indicando un manejo adecuado del dolor. • Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324) La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 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 va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T), seguido de 100 mg/m² de cisplatino (P), 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 quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), 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 quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT). Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento 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 radioterapia, 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 brazo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, p = 0,0058) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (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 TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 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 por intención de tratar)

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

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 +/- quimiorradioterapia] (%) (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

*test log-rank no ajustado

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Docetaxel en todos los subgrupos de población pediátrica para cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas para las fases α , β y γ de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta del 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 mcg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 mcg.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95 %

Eliminación

Un estudio con ¹⁴C-docetaxel se ha realizado en tres pacientes con cáncer. El docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces, después de un metabolismo oxidativo del grupo éster terc-butilo mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente el 6% y el 75% de la radiactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Insuficiencia hepática

En un pequeño número de pacientes (n = 23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT \geq 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina \geq 2,5 veces el límite superior del rango normal), el aclaramiento total descendió hasta un 27% de media

Retención de líquidos

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

Tratamiento combinado

Doxorubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatino

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

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

Prednisona y dexametasona

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. Prednisona No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Docetaxel se ha mostrado mutagénico in vitro en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K1 y en el test del micronúcleo 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.

No existe un antídoto conocido para sobredosis de Docetaxel. En caso de sobredosis se debe mantener al paciente en una unidad especializada donde se pueden monitorear las funciones vitales y administrar tratamiento de apoyo si fuere necesario. Las complicaciones que se prevén por sobredosis incluyen: supresión de médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

Presentaciones:

Docetaxel GP Pharm (Docetaxel 20 mg/ml), se presenta en 1 frasco ampolla + frasco ampolla de solvente

Docetaxel GP Pharm (Docetaxel 80 mg/ 4 ml), se presenta en 1 frasco ampolla + frasco ampolla de solvente

Conservación: conservar en heladera, entre 2°C y 8°C, al abrigo de la luz. Para la forma reconstituida, conservar durante 8 horas a temperatura entre 2°C y 8°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación.

Certificado N°: 51.620

Ante cualquier duda llamar al 0800-777-0018

GP PHARM S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: __/__/__


Carlos Donolo
Farmacéutico
M.N.: 8738
Director Técnico
GP Pharm S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-07559342- GP PHARM - Prospectos - Certificado N51.620

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 44 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.03 23:28:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.03 23:28:47 -03:00