



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

DISPOSICIÓN Nº 8386

15 DIC 2014

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012574-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL GLENMARK / DOCETAXEL ANHIDRO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg - 80 mg, aprobada por Certificado Nº 50.049.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

d l fh



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

DISPOSICIÓN N°

8 3 8 6

Que a fojas 245 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL GLENMARK / DOCETAXEL ANHIDRO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg - 80 mg, aprobada por Certificado N° 50.049 y Disposición N° 0024/02, propiedad de la firma GLENMARK GENERICS S.A., cuyos textos constan de fojas 40 a 51, para los rótulos, de fojas 218 a 244, para los prospectos y de fojas 209 a 218, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0024/02 los rótulos autorizados por las fojas 40 a 43, los prospectos autorizados por las fojas 218 a 226 y la información para el



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

8 3 8 6
DISPOSICIÓN Nº

paciente autorizada por las fojas 209 a 211, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.049 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, 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.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012574-14-8

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

8 3 8 6


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**8.386**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.049 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOCETAXEL GLENMARK / DOCETAXEL ANHIDRO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg - 80 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0024/02.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004184-00-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5185/08.	Prospectos de fs. 218 a 244, corresponde desglosar de fs. 218 a 226. Rótulos de fs. 40 a 51, corresponde desglosar de fs. 40 a 43. Información para el paciente de fs. 209 a 218, corresponde desglosar de fs. 209 a 211.

Handwritten signature



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLENMARK GENERICS S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.049 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **15 MAR 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-012574-14-8

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8 3 8 6

Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

Docetaxel Glenmark
Docetaxel 20 mg y 80 mg

Concentrado inyectable para infusión intravenosa
Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Docetaxel Glenmark 20 mg inyectable

Cada frasco ampolla de Docetaxel Glenmark 20 mg contiene:

Docetaxel anhidro 20,000 mg
Polisorbato 80 500,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para Docetaxel Glenmark 20 mg contiene:

Etanol 95 % 0,195 ml
Agua para inyectables 1,305 ml

Docetaxel Glenmark 80 mg inyectable

Cada frasco ampolla de Docetaxel Glenmark 80 mg contiene:

Docetaxel anhidro 80,000 mg
Polisorbato 80 2000,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente para Docetaxel Glenmark 80 mg contiene:

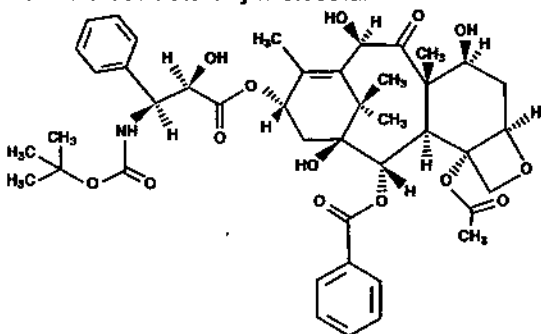
Etanol 95 % 0,780 ml
Agua para inyectables 5,220 ml

ACCION TERAPEUTICA

Docetaxel es un agente semisintético perteneciente a la familia de los taxoides con actividad antineoplásica.

Clasificación ATC: L01CD02

Fórmula estructural y molecular



C₄₃H₅₃NO₁₄

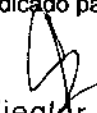
INDICACIONES

Cáncer de mama

Tratamiento adyuvante para cáncer de mama: Docetaxel Glenmark en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:

- cáncer de mama operable con ganglios positivos.
- cáncer de mama operable con ganglios negativos (con uno o más factores de riesgo elevados).

Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por Docetaxel Glenmark en combinación con trastuzumab (régimen AC-TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama pasible de tratamiento quirúrgico cuyos tumores sobre-expresan HER2. Docetaxel Glenmark en combinación con trastuzumab y carboplatino (régimen TCH) está indicado para el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresan HER2.


Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

Tratamiento del cáncer de mama metastásico:

- Docetaxel Glenmark en combinación con doxorubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.
- Docetaxel Glenmark en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobre-expresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- Docetaxel Glenmark como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- Docetaxel Glenmark en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Docetaxel Glenmark está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico para quienes la quimioterapia previa no ha dado resultado. En combinación con cisplatino, Docetaxel Glenmark está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico no resecable en pacientes que previamente no hayan sido sometidos a quimioterapia para esta enfermedad. Docetaxel Glenmark en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino.

Cáncer de ovario: Docetaxel Glenmark está indicado para el tratamiento del carcinoma de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsiguiente.

Cáncer de próstata: Docetaxel Glenmark en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente del andrógeno (hormono-refractario).

Adenocarcinoma gástrico: Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello: Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica: el docetaxel actúa estimulando el ensamble de tubulina en los microtúbulos estables e inhibiendo su despolimerización, lo cual lleva a una marcada disminución de la tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos. Se ha demostrado *in vitro* que docetaxel altera la red microtubular de las células, lo cual es fundamental para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular. Docetaxel mostró ser citotóxico *in vitro* frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extraídas en ensayos de clonación. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Docetaxel mostró ser activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que sobre-expresan la glicoproteína P 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 frente a injertos tumorales murinos y humanos.

Farmacocinética: los parámetros farmacocinéticos de docetaxel fueron evaluados en pacientes con cáncer, después de la administración de dosis entre 20 y 115 mg/m². La cinética es independiente de la dosis y responde a un modelo tricompartmental, con vidas medias α , β y γ de 4 min, 36 min y 11,1 horas respectivamente. La fase tardía se debe, en parte, a un flujo lento de droga desde el compartimento periférico. Después de la administración de una dosis de 100 mg/m² como infusión de una hora se obtuvo un pico medio plasmático de 3,7 μ g/ml con un ABC de 4,6 h/ μ g/ml. Los valores promedio para la depuración corporal total y volumen de distribución en el estado estacionario han sido, respectivamente, de 21 l/h/m² y 113 l/h/m². Se ha observado en un estudio en pacientes con cáncer que, dentro de los siete días, docetaxel se había eliminado tanto en la orina como en las heces siguiendo el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450. Las excreciones urinaria y en las heces representaron aproximadamente el 6% y 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. Alrededor del 80% de la radioactividad que se recuperó en las heces se excretó durante las primeras 48 horas como uno de los principales metabolitos inactivos y 3 metabolitos inactivos menores y muy bajas cantidades de droga inalterada. No se han reportado alteraciones farmacocinéticas para docetaxel conforme a la edad o sexo del paciente. Docetaxel se liga a las proteínas plasmáticas en una proporción > 95%.

Se ha observado una disminución del 27% en promedio de la depuración total en pacientes con deterioro de la función hepática entre moderada y leve (ALT y AST \geq 1,5 veces el límite superior normal asociado a fosfatasa alcalina \geq 2,5 veces el límite superior normal). La eliminación de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos leve a moderada y no hay datos disponibles en pacientes con retención de líquidos severa. Cuando se utiliza en tratamiento combinado, docetaxel no afecta la eliminación de doxorubicina y los niveles plasmáticos de doxorubicinol (metabolito de la doxorubicina). La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ha visto afectada por la administración concomitante. Los estudios que evaluaron el efecto de la capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel (y viceversa) no mostraron efectos causados por la capecitabina sobre la cinética de docetaxel (C_{max} y ABC) ni efectos causados por docetaxel sobre la cinética de 5'DFUR (metabolito más importante de la capecitabina). La eliminación de docetaxel en tratamiento combinado con cisplatino o carboplatino fue similar a la observada después de la monoterapia con docetaxel. El perfil farmacocinético del cisplatino administrado poco después de la infusión de docetaxel es similar al observado con cisplatino solo. Se estudió el efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con pre-medicación estándar con dexametasona y

no se observaron efectos de la prednisona sobre la cinética de docetaxel. La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en pacientes con tumores sólidos no influyó sobre la farmacocinética de cada droga en forma individual. Los parámetros farmacocinéticos de la monoterapia con docetaxel y el tratamiento combinado de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en pacientes pediátricos fueron comparables con los de los adultos.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN

Se puede utilizar pre-medicación con corticosteroide, por ej. 16 mg/día de dexametasona (8 mg, 2 veces por día) durante 3 días, comenzando 1 día antes de cada administración de Docetaxel Glenmark, a menos que esté contraindicado. En el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de pre-medicación recomendado consiste en 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Docetaxel Glenmark. Se puede utilizar profilaxis con G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Docetaxel Glenmark se administra como infusión de una hora cada tres semanas.

Cáncer de mama

Tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con ganglios positivos y negativos: la dosis de Docetaxel Glenmark recomendada es 75 mg/m², administrada 1 hora después de administrar 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas, durante 6 ciclos. En el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresan HER2 la dosis de Docetaxel Glenmark recomendada es la siguiente:

- Régimen AC-TH: 60 mg/m² de doxorubicina seguidos por 600 mg/m² de ciclofosfamida administrados cada 3 semanas durante 4 ciclos (Ciclos 1-4) y 100 mg/m² de Docetaxel Glenmark administrados cada 3 semanas durante 4 ciclos y trastuzumab administrados semanalmente (Ciclos 5-8) de acuerdo con el siguiente esquema:

Ciclo 5 (comenzando tres semanas después del último ciclo de doxorubicina y ciclofosfamida): dosis de carga de 4 mg/kg de trastuzumab (Día 1); 100 mg/m² de Docetaxel Glenmark (Día 2); 2 mg/kg de trastuzumab (Días 8 y 15).

Ciclos 6-8: 100 mg/m² de Docetaxel Glenmark y 2 mg/kg de trastuzumab (Día 1); 2 mg/kg de trastuzumab (Días 8 y 15) y tres semanas después del Día 1 del Ciclo 8: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante una duración total de 1 año.

- Régimen TCH: 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark y carboplatino a un ABC de 6 mg/ml/min administrados cada 3 semanas y trastuzumab administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

Ciclo 1: dosis de carga de 4 mg/kg de trastuzumab (Día 1); 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark y carboplatino a un ABC de 6 mg/ml/min (Día 2); 2 mg/kg de trastuzumab (Días 8 y 15).

Ciclos 2-6: 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark seguidos por carboplatino a un ABC de 6 mg/ml/min y 2 mg/kg de trastuzumab (Día 1); 2 mg/kg de trastuzumab (Días 8 y 15) y tres semanas después del Día 1 del Ciclo 6: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante una duración total de 1 año.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico: en el tratamiento de primera línea se administran 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark en tratamiento combinado con 50 mg/m² de doxorubicina. En la combinación de Docetaxel Glenmark más trastuzumab, la dosis de Docetaxel Glenmark recomendada es 100 mg/m² cada tres semanas y el trastuzumab se administra semanalmente. En el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama, la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 100 mg/m² como agente único. La dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 75 mg/m² cada tres semanas, cuando se administra combinado con capecitabina administrada por vía oral a 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos después de comer) durante 2 semanas, seguidos por 1 semana de descanso. Acerca de la posología y administración de trastuzumab y/o capecitabina se recomienda leer el respectivo prospecto de la droga.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: para los pacientes que no han sido tratados previamente con quimioterapia, el régimen de dosis recomendado es de 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark seguidos inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² o carboplatino (ABC 6 mg/ml/min) a lo largo de 30-60 minutos. Para el tratamiento después del fracaso en la quimioterapia previa a base de platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark como único agente.


Cáncer de ovario: en el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario, la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 100 mg/m² como agente único.

Cáncer de próstata: la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 75 mg/m² cada 3 semanas. La dosis de 5 mg (por vía oral) de prednisona o prednisolona dos veces al día se administra en forma continua.

Adenocarcinoma gástrico: la dosis recomendada es de 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark, durante 1 hora, seguida de 75 mg/m² de cisplatino, como infusión de 1 a 3 horas (ambos solamente el Día 1), seguidos por 5-fluorouracilo 750 mg/m²/día en infusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la infusión del cisplatino. El tratamiento se debe repetir cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir pre-medicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino. Se debe utilizar profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas (ver Ajuste de dosis).

Cáncer de cabeza y cuello: los pacientes deben recibir pre-medicación con antieméticos e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se debe administrar profilaxis para infecciones neutropénicas.

- *Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia:* en el tratamiento de inducción del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado inoperable, la dosis recomendada es 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark como infusión intravenosa durante 1 hora, seguida por cisplatino 75 mg/m² durante 1 hora (Día 1), seguido por 5-fluorouracilo como infusión continua a 750 mg/m²/día durante 5 días. Este régimen debe ser administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

- **Quimioterapia de inducción seguida por quimio-radioterapia:** en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de preservar los órganos), la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 75 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora (Día 1), seguidos por 100 mg/m² de cisplatino administrados como infusión de 30 minutos a 3 horas, seguidos por 1.000 mg/m²/día de 5-fluorouracilo como infusión continua desde el Día 1 al 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia. Acerca de las modificaciones de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, se recomienda leer los prospectos correspondientes.

Ajuste de dosis: Docetaxel Glenmark debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea $\geq 1.500/\text{mm}^3$. En los pacientes que hayan presentado ya sea neutropenia febril, neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante el tratamiento con docetaxel, se deberá reducir la dosis de 100 a 75 mg/m² y/o de 75 a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m², se deberá interrumpir el tratamiento.

- **Tratamiento para el cáncer de mama:** se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento complementario con Docetaxel Glenmark, doxorubicina y ciclofosfamida (régimen TAC) para el cáncer de mama. En los pacientes que experimentan neutropenia febril y/o infección neutropénica se debe reducir la dosis de Docetaxel Glenmark a 60 mg/m² en todos los ciclos posteriores. En los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 o 4 se debe reducir la dosis a 60 mg/m². Los pacientes que recibieron tratamiento complementario con AC-TH o TCH para el cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresen HER2 y que experimentan un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir profilaxis con G-CSF en todos los ciclos posteriores. En caso de un segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar la profilaxis con G-CSF y se reducirá la dosis de Docetaxel Glenmark de 100 a 75 mg/m² (en el régimen AC-TH) o de 75 a 60 mg/m² (en el régimen TCH). Sin embargo, en la práctica clínica se puede presentar neutropenia en el Ciclo 1. Así, se debe utilizar G-CSF teniendo en cuenta el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones vigentes. Según el régimen de tratamiento, en los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 o 4 se debe disminuir la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen AC-TH) o de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

En los pacientes que desarrollen la primera aparición de una toxicidad grado 2 que persista al momento de la siguiente administración de Docetaxel Glenmark/Capecitabina, demorar el tratamiento hasta que resuelva a grado 0-1, luego retomar el tratamiento al 100% de la dosis original. En los pacientes que desarrollen la segunda aparición de toxicidad grado 2 o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, demorar el tratamiento hasta que resuelva a grado 0-1, luego retomar el tratamiento con 55 mg/m² de Docetaxel Glenmark. En caso de aparición de toxicidades posteriores o cualquier toxicidad grado 4, interrumpir la dosis de Docetaxel Glenmark.


- **Tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas:** en los pacientes que reciben una dosis inicial de 75 mg/m² de Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino o carboplatino y cuyo punto más bajo del recuento de plaquetas durante el curso del tratamiento previo sea $< 25.000/\text{mm}^3$ (con cisplatino) y $< 75.000/\text{mm}^3$ (con carboplatino) o en los pacientes que experimentan neutropenia febril o los pacientes con toxicidades no hematológicas serias, la dosis de Docetaxel Glenmark en los ciclos posteriores debe reducirse a 65 mg/m².

- **Tratamiento para el adenocarcinoma gástrico o el cáncer de cabeza y cuello:** los pacientes tratados con Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada de acuerdo con los lineamientos institucionales vigentes. Se debe administrar G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada. Si se presenta un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de Docetaxel Glenmark de 75 a 60 mg/m². Si se presentan episodios posteriores de neutropenia complicada se deberá reducir la dosis de Docetaxel Glenmark de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4 se debe reducir la dosis de Docetaxel Glenmark de 75 a 60 mg/m². No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de Docetaxel Glenmark hasta que el nivel de neutrófilos se recupere a $> 1.500/\text{mm}^3$ y el de plaquetas a $> 100.000/\text{mm}^3$. Interrumpir el tratamiento si persisten estas toxicidades (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

Modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades con Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU)

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU un 20% Segundo episodio: luego reducir la dosis de Docetaxel Glenmark un 20%
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir las dosis de Docetaxel Glenmark y 5-FU un 20% Segundo episodio: interrumpir el tratamiento
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU un 20% Segundo episodio: interrumpir el 5-FU solamente, en todos los ciclos posteriores Tercer episodio: reducir la dosis de Docetaxel Glenmark un 20%
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: interrumpir el 5-FU solamente, en todos los ciclos posteriores Segundo episodio: reducir la dosis de Docetaxel Glenmark un 20%

Deterioro hepático: los pacientes que presentan elevaciones de los niveles de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) y de la fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 75 mg/m². En aquellos pacientes con niveles séricos de bilirrubina $> \text{LSN}$ y/o ALT y AST $> 3,5$ veces el LSN asociado a un nivel de fosfatasa alcalina > 6 veces el LSN, no se puede recomendar una


Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

reducción de la dosis y no se debe utilizar Docetaxel Glenmark a menos que este estrictamente indicado. No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en terapia combinada.

MODO DE ADMINISTRACION

Preparación del paciente: todos los pacientes a ser tratados con Docetaxel Glenmark deberán recibir pre-medicación con corticosteroide para evitar reacciones de hipersensibilidad severa y retención de líquidos (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN**).

Precauciones a tomar durante la preparación: Docetaxel Glenmark es un producto citotóxico y como tal debe ser manipulado con suma precaución. Se recomienda el uso de guantes de goma durante toda la manipulación. Si la solución de Docetaxel Glenmark accidentalmente toma contacto con la piel, la zona debe ser inmediatamente lavada con agua y jabón. Si el contacto accidental es con membranas mucosas, las mismas deben ser enjuagadas con abundante agua. Debe evitarse el contacto de Docetaxel Glenmark con equipos o dispositivos de cloruro de polivinilo (PVC) con el objeto de evitar que el plastificador DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato] del PVC se desprenda y entre en contacto con el paciente. Para evitar el contacto del paciente con el mencionado plastificador la solución de Docetaxel Glenmark, una vez diluida, debe conservarse en frascos de vidrio o polipropileno.

Preparación para la administración: Docetaxel Glenmark deberá ser diluido 2 veces antes de la administración. Las soluciones de Docetaxel Glenmark "Dilución inicial" y "Dilución para infusión" siempre deberán inspeccionarse antes de su uso. Desechar toda solución que contenga algún precipitado.

1. Preparación de la dilución inicial: retirar del refrigerador la cantidad adecuada de frascos ampolla con el concentrado de Docetaxel Glenmark y el diluyente. Dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. A cada frasco ampolla de concentrado agregar en forma aséptica el contenido del diluyente correspondiente tomado con una aguja adecuada del respectivo frasco ampolla de diluyente. Mezclar la primera solución diluida con inversiones repetidas durante varios segundos. No agitar. Verificar que la solución obtenida sea clara y límpida (la formación de espuma es normal en razón de la presencia del polisorbato 80). La solución de la pre-mezcla tiene una concentración de 10 mg de docetaxel.

2. Preparación de la dilución para infusión: la reconstitución/dilución siempre debe realizarse en condiciones asépticas y controladas. Se puede requerir más de un frasco premezclado para obtener la dosis requerida para el paciente. Transferir en forma aséptica y en una sola inyección (disparo) con una jeringa calibrada la cantidad de solución premezclada a un frasco o bolsa para infusión conteniendo 250 ml de solución glucosada al 5% o de solución al 0,9% de cloruro de sodio. La concentración final de la solución deberá estar comprendida entre 0,3 y 0,9 mg/ml de docetaxel. Si se requiriera una dosis superior a 200 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor del vehículo de infusión para no superar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel. Mezclar manualmente el contenido del frasco o bolsa para infusión por rotación y controlar que la solución sea clara y límpida. Todos los materiales utilizados para la reconstitución y administración de Docetaxel Glenmark deben desecharse de acuerdo a los procedimientos vigentes.

Precauciones para la administración: la administración de Docetaxel Glenmark debe realizarse por vía intravenosa. Es rigurosamente importante que la aguja o catéter se coloque adecuadamente antes que se inyecte docetaxel. La dispersión al tejido circundante durante la administración puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local y/o tromboflebitis. Si ocurre extravasación se debe discontinuar la inyección inmediatamente y cualquier porción remanente debe introducirse en otra vena. La administración de la solución para infusión deberá realizarse tan pronto sea posible en un período de 1 hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

Estabilidad: la solución concentrada de Docetaxel Glenmark en su envase original es estable hasta la fecha de vencimiento mantenida entre 2 °C y 8 °C y al abrigo de la luz brillante. La solución premezclada de la forma indicada es física y químicamente estable por un lapso no mayor a 8 horas mantenida a temperatura ambiente o en refrigerador y protegida de la luz brillante. La administración de la solución para infusión deberá realizarse tan pronto sea posible en un período de 1 hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

CONTRAINDICACIONES

El tratamiento con Docetaxel Glenmark está contraindicado en los pacientes con historia de hipersensibilidad severa al docetaxel u otros compuestos formulados con polisorbato 80, en pacientes con recuento basal de neutrófilos $< 1.500/mm^3$, en pacientes con insuficiencia hepática severa y en pacientes embarazadas.

Las contraindicaciones de las otras drogas también se aplican cuando se administran combinadas con Docetaxel Glenmark.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Docetaxel Glenmark debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de quimioterapia oncológica. Deberá ser posible el control apropiado de las posibles complicaciones, para lo cual se deberá disponer de instalaciones adecuadas para su diagnóstico y tratamiento.

La pre-medicación con corticosteroide, por ej. 16 mg por día de dexametasona (8 mg, 2 veces por día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de Docetaxel Glenmark, a menos que esté contraindicado, puede disminuir la incidencia y la severidad de la retención de líquidos así como también la severidad de las reacciones de hipersensibilidad. El régimen de pre-tratamiento en el cáncer de próstata es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Docetaxel Glenmark.

Reacciones de hipersensibilidad: todos los pacientes, antes del inicio de la infusión de Docetaxel Glenmark, deben estar pre-medicados (si no está contraindicado) con un corticosteroide oral (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN**). En particular durante la primera y segunda infusión, controlar estrictamente a los pacientes debido a posibles reacciones de hipersensibilidad. Se pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad unos minutos después de iniciar la infusión de Docetaxel Glenmark. Se han

reportado reacciones severas, como hipotensión severa y/o broncoespasmo o erupción/eritema generalizado o muy rara vez anafilaxis fatal, en los pacientes que recibieron pre-medicación. Las reacciones de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de Docetaxel Glenmark y el tratamiento adecuado. Si ocurrieran reacciones menores, tales como enrojecimiento o reacciones cutáneas localizadas, no es necesario interrumpir la terapia. *Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa no deben ser tratados nuevamente con Docetaxel Glenmark.*

Toxicidad hematológica: los niveles más bajos de neutrófilos se observaron a una media de 7 días, pero este intervalo puede ser menor en los pacientes fuertemente pre-medicados. Por lo tanto, es esencial el frecuente recuento sanguíneo. Se debe volver a tratar a los pacientes con Docetaxel Glenmark solo cuando el nivel de neutrófilos se recupere a $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**). Los pacientes tratados con Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF) o en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) han presentado neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF. Los pacientes tratados con los regímenes TCF o TAC deben recibir profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica) y deben ser estrechamente monitoreados.

Leucemia: el riesgo de mielodisplasia tardía o leucemia mieloide en el tratamiento complementario para el cáncer de mama requiere seguimiento hematológico (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Reacciones cutáneas: se observó eritema localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguidos por descamación.

Retención de líquidos: se ha reportado retención severa de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis). Los pacientes deben ser pre-medicados (salvo que esté contraindicado) con corticosteroides orales antes de cada administración para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluidos. Controlar estrechamente y desde la primera dosis a los pacientes con derrames pre-existentes debido a una posible exacerbación de éstos.

Toxicidad neurológica: se ha observado el desarrollo de signos y/o síntomas neurológicos severos y que requieren de una reducción de la dosis.

Toxicidad cardíaca: se ha observado insuficiencia cardíaca en los pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, particularmente después de una quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirrubina). Puede ser de moderada a severa y estuvo asociada a muerte.

Interacciones medicamentosas: estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo de docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450 (3A4) tales como: ciclosporina, eritromicina, ketoconazol, terfenadina y troleandomicina. Se deberá proceder con precaución en caso de administración concomitante de estas drogas en pacientes que reciben docetaxel dado que hay potencialidad de interacción significativa. Docetaxel posee una elevada unión a proteínas plasmáticas ($> 95\%$). Los estudios de interacción *in vitro* con drogas fuertemente ligadas a proteínas (como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol y valproato sódico) no mostraron afectar la unión de docetaxel a proteínas plasmáticas. Además, la dexametasona tampoco afectó la unión a proteínas de docetaxel. Docetaxel no influyó sobre la unión de digoxina a las proteínas plasmáticas. Las investigaciones *in vivo* muestran que se debe tener precaución al administrar ketoconazol a los pacientes como terapia concomitante dado que existe la posibilidad de una interacción significativa. Docetaxel se debe administrar con precaución en los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la proteasa (ej. ritonavir) que son inhibidores y sustratos del citocromo P450 3A4.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: el potencial carcinogénico de docetaxel no fue estudiado. En el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO-K1 y en las pruebas de micronúcleo *in vivo* en ratones se ha demostrado que docetaxel es mutagénico. Sin embargo no indujo mutagénesis en la prueba de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Los efectos adversos en los testículos observados en los estudios de toxicidad en roedores sugieren que docetaxel puede perjudicar la fertilidad en el hombre.

Embarazo: docetaxel demostró ser tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos y ratas, y reducir la fertilidad en las ratas. Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Por lo tanto **docetaxel no se debe utilizar durante el embarazo**. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para que eviten el embarazo durante el tratamiento e informar inmediatamente al médico tratante en caso de que esto ocurriera. De producirse el embarazo la paciente debe ser informada sobre los potenciales riesgos.

Lactancia: no se conoce si docetaxel se excreta por la leche humana. Al no existir pruebas concluyentes y en consideración que existe el riesgo que el fármaco pase a la leche materna, siendo un serio riesgo potencial para el niño, no debe administrarse durante la lactancia. Debido a la potencial aparición de reacciones adversas en lactantes, se debe suspender el amamantamiento en el período de tratamiento con docetaxel.

Empleo en pediatría: la seguridad y eficacia de docetaxel no ha sido establecida en pacientes pediátricos.

Empleo en ancianos: no se han realizado estudios apropiados que relacionen el empleo de docetaxel con la edad y no se han reportado problemas específicos. En los pacientes ancianos se recomienda administrar el producto con precaución y con un monitoreo permanente hasta adquirir una experiencia más profunda.

Empleo en insuficiencia hepática: en los pacientes tratados con docetaxel $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ como agente único que presentan niveles séricos de transaminasas (ALT y/o AST) $> 1,5$ veces el LSN junto con niveles de fosfatasa alcalina $> 2,5$ veces el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas como muertes tóxicas incluyendo septicemia y hemorragia gastrointestinal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. La dosis recomendada de docetaxel en los pacientes con prueba de función hepática elevadas es de $75 \text{ mg}/\text{m}^2$. Se debe controlar la función hepática en la condición basal y antes de cada ciclo. En aquellos pacientes con niveles séricos de bilirrubina $> \text{LSN}$ y/o ALT y AST $> 3,5$ veces el LSN asociado a un nivel de fosfatasa alcalina > 6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe

utilizar docetaxel a menos que este estrictamente indicado. No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en terapia combinada.

REACCIONES ADVERSAS

Se describe a continuación las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con docetaxel como agente único a 100 mg/m², en los estudios clínicos. En general, el perfil de eventos adversos observados en los pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina es similar al de los tratados con docetaxel como monoterapia.

Hematológicas: la reacción adversa más frecuente es la neutropenia (en los pacientes que no recibieron G-CSF) (96,6%), de carácter reversible y no acumulativa. El tiempo promedio hasta el nadir es de 7 días y la duración media de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) (76,4%) fue de 7 días. Se han reportado neutropenia febril (11,8%) e infecciones severas (4,6%) asociadas a recuento de neutrófilos < 500/mm³, episodios infecciosos (20% - severos en 5,7% incluyendo septicemia y neumonía, fatales en el 1,7%). También se informó trombocitopenia < 100.000/mm³ (7,8% - severa en 0,2%), episodios de sangrado (2,4%), raramente asociados a trombocitopenia severa (< 50.000/mm³) y anemia (< 11 g/dl) (90,4% - severa en 8,9%, < 8 g/dl).

Hipersensibilidad: se han reportado casos de hipersensibilidad al docetaxel aún con la pre-medicación indicada. Las reacciones de hipersensibilidad (25,9%) generalmente se presentan en los cursos tempranos del tratamiento y dentro de la primera hora de la infusión, independiente de la dosis. Las manifestaciones más frecuentes fueron rubor, sarpullido, con o sin prurito, opresión precordial, dolor de espalda, disnea, fiebre asociada a la medicación, escalofríos. Las reacciones severas (5,3%) se resolvieron después de interrumpir la infusión y el tratamiento adecuado. Los pacientes que han desarrollado una reacción severa de hipersensibilidad no deberán ser expuestos a un nuevo tratamiento con docetaxel.

Retención de líquidos: se ha informado la retención de líquidos en un 64,1% (6,5% severas) de los pacientes que recibieron 3 días de pre-medicación. Se han informado eventos tales como edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico y aumento de peso. El edema periférico generalmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y severidad. En los pacientes tratados con docetaxel como agente único, a 100 mg/m², la dosis acumulativa media hasta la interrupción del tratamiento fue más de 1.000 mg/m² y el tiempo medio transcurrido hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango: 0 a 42 semanas). La aparición de retención moderada y severa se retrasa (dosis acumulativa media: 818,9 mg/m²) en los pacientes con pre-medicación en comparación con los pacientes sin pre-medicación (dosis acumulativa media: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha informado en algunos pacientes durante los primeros cursos de tratamiento. La retención de líquidos no estuvo acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Cutáneas: se han observado reacciones cutáneas reversibles (56,6%) que fueron en general de leves a moderadas. Estas reacciones se caracterizaron por sarpullido, incluyendo erupciones localizadas principalmente en pies y manos (incluyendo síndrome de pies y manos severo), pero también en brazos, cara o tórax, y estuvieron frecuentemente asociadas a prurito. Las erupciones generalmente ocurrieron dentro de la semana posterior a la infusión con docetaxel. Con menor frecuencia (5,9%) se observaron síntomas severos como erupciones, seguidas por descamación, que rara vez llevaron a la interrupción del tratamiento con docetaxel. Los trastornos en las uñas (27,9%) se caracterizaron por hipo o hiperpigmentación, onicoflisis y dolor. En algunos casos múltiples factores como infecciones o medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

Neurológicos: se reportaron signos y/o síntomas neurosensoriales de leves a moderados en el 50% de los pacientes. Se observaron síntomas severos (parestesia, disestesia, dolor, ardor) en el 4,1% de los pacientes con cáncer de mama metastásico y generaron la interrupción del tratamiento en el 2%. Los eventos neuromotores (13,8% - severos en 4%) se caracterizaron principalmente por debilidad. Cuando se presentan estos síntomas, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes que presentaron neurotoxicidad en los estudios presentaron reversión espontánea de los síntomas con una media de 81 días desde la aparición (rango: 0 a 741 días).

Gastrointestinales: se reportaron episodios de náuseas (40,5% - severa en 4%), diarrea (40,5% - severa en 4%), vómitos (24,5% - severo en 3%), dolor abdominal (7,3% - severo en 1%), anorexia (16,8%), constipación (9,8% - severo en 0,2%), estomatitis (41,8% - severa en 5,3%), esofagitis (1% - severa en 0,4%), modificación del gusto (10,1%) y hemorragia gastrointestinal (1,4% - severa en 0,3%).

Cardiovasculares: se han reportado casos de hipotensión (3,8%), disritmia (4,1%), hipertensión (2,4%) e insuficiencia cardíaca (0,5%). Más raramente se reportaron eventos de taquicardia auricular paroxística, flutter auricular, edema pulmonar y angina inestable.

Hepáticos: en pacientes con función hepática normal basal y tratados con 100 mg/m² como agente único, se observaron aumentos en los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN en < 5% de los pacientes.

Reacciones en el sitio de la inyección: se observaron reacciones en el sitio de la infusión que en general fueron leves (5,6%) y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, eritema local, sequedad de la piel, flebitis o extravasación e hinchazón de la vena.

Leucemia mieloide aguda (LMA) / Síndrome mielodisplásico: se presentó LMA en el 0,4% de pacientes que recibieron docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida y en el 0,1% de pacientes que recibieron 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida para el tratamiento del cáncer de mama.

Otros: se reportaron casos de artralgias (8,6%) y mialgias (20%), usualmente de leve a moderada. Además se observó alopecia (79% - severa en 0,5%), astenia (62,6% - severa en 11,2%), disnea (16,1% - severa en 2,7%), dolor generalizado o localizado (16,5% - severo en 0,8%), incluyendo dolor de pecho (4,5% - severo en 0,4%) sin afección cardíaca o respiratoria.

Eventos adversos por frecuencia: en esta sección se listan las reacciones adversas informadas con docetaxel (agente único) en los estudios clínicos. La frecuencia de las mismas se describe de la siguiente manera: Muy común ($\geq 10\%$), Común (≥ 1 y $< 10\%$), Poco común ($\geq 0,1$ y $< 1\%$), Raro ($\geq 0,01$ y $< 0,1\%$) y Muy raro ($< 0,01\%$).

Clasificación	Frecuencia	Eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Muy común	Infecciones
	Común	Infección severa (incluyendo neumonía y septicemia)
Trastornos en la sangre y sistema linfático	Muy común	Mielosupresión, neutropenia, neutropenia severa, neutropenia febril, anemia
	Común	Trombocitopenia, hemorragia, anemia severa (Hb < 8 g/dl)
	Poco común	Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico (en el tratamiento combinado con doxorubicina y ciclofosfamida)
Trastornos en el sistema inmune	Muy común	Reacciones de hipersensibilidad
	Común	Reacciones severas de hipersensibilidad
Trastornos en el metabolismo y nutrición	Muy común	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Síntomas neurosensoriales leves a moderados, eventos neuromotores (principalmente debilidad)
	Común	Síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor, ardor)
Trastornos cardíacos	Común	Disritmia
	Poco común	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Poco común	Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy común	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, disgeusia
	Común	Dolor abdominal, constipación, esofagitis, hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepato biliares	Común	Aumento en niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina ($> 2,5$ LSN)
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Muy común	Alopecia, reacciones cutáneas leves a moderadas, trastornos ungueales
	Común	Reacciones cutáneas severas (erupciones seguidas por descamación)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Mialgia
	Común	Artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy común	Retención de líquidos, astenia, dolor generalizado o localizado
	Común	Reacciones en el sitio de aplicación (hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de piel, flebitis, extravasación e hinchazón de vena), dolor de pecho (sin afección cardíaca o respiratoria)

Durante el transcurso de la experiencia post-comercialización del medicamento, se ha reportado la siguiente información:

Hipersensibilidad: se han informado raros casos de shock anafiláctico. Muy rara vez estos casos dieron como resultado un desequilibrio fatal en los pacientes que recibieron pre-medicación.

Cutáneas: se han informado muy raros casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y cambios pseudo-esclerodérmicos generalmente precedidos por linfedema periférico con docetaxel. En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.


Retención de líquidos: rara vez se han informado deshidratación y edema pulmonar.

Gastrointestinales: se han informado raros casos de deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han informado raros casos de íleo y obstrucción intestinal.

Neurológicos: se han observado raros casos de convulsiones o pérdida de conciencia transitoria con la administración de docetaxel. Estas reacciones a veces se presentan durante la infusión de la droga.

Cardiovasculares: se han informado raros casos de eventos tromboembólicos venosos e infarto de miocardio.

Hepáticos: se han informado muy raros casos de hepatitis, a veces fatales, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos pre-existentes.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

d

Trastornos del oído y del laberinto: se han informado raros casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida en la audición, incluyendo casos asociados a otras drogas ototóxicas.

Trastornos de los ojos: se han informado raros casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis y muy rara vez casos de obstrucción del conducto lagrimal que generaron excesivo lagrimeo principalmente en los pacientes que reciben otros agentes antitumorales de manera concomitante. Se han informado raros casos de trastornos visuales transitorios (destellos, flogozos, escotomas) característicamente durante la infusión de la droga y en asociación a reacciones de hipersensibilidad, que fueron reversibles con la interrupción de la infusión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: se han informado casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y, rara vez, fenómeno de retracción actínica. Se han informado raros casos de neumonitis por radiación en los pacientes que reciben radioterapia concomitante.

Trastornos en la sangre y sistema linfático: se han informado muy raros casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico en asociación a docetaxel cuando se lo utilizó en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia. Se ha informado coagulación intravascular diseminada, a menudo en asociación a septicemia o falla multiorgánica.

Trastornos renales y urinarios: se han informado deterioro de la función renal y falla renal, la mayoría de estos casos estuvieron asociados a drogas nefrotóxicas concomitantes.

SOBREDOSIFICACION

No se conoce antídoto para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis debe mantenerse al paciente en una unidad especializada donde se puedan monitorear las funciones vitales y administrar el tratamiento de apoyo. Las manifestaciones consistirían en la supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo antes posible después de identificar la sobredosis así como también adoptar otras medidas de tratamiento sintomático, según sea necesario. En casos raros de sobredosis reportados, los pacientes experimentaron una neutropenia grave, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesia leve, se recuperaron sin incidentes.

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

PRESENTACIONES

Docetaxel Glenmark 20 mg inyectable

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para infusión y un frasco ampolla con el diluyente.

Docetaxel Glenmark 80 mg inyectable

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para infusión y un frasco ampolla con el diluyente.

Conservar a temperatura entre 2 °C y 8 °C al abrigo de la luz brillante.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 50.049

Última revisión: Agosto 2014

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmark-generics.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13737

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Antes de comenzar a recibir Docetaxel Glenmark, lea esta información para el paciente, ya que puede contener nueva información. Dicha información no reemplaza la charla que Ud. pueda tener con su médico sobre su condición médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Docetaxel Glenmark?

Docetaxel Glenmark puede causar efectos adversos graves, incluyendo la muerte.

1. La probabilidad de muerte en personas que reciben Docetaxel Glenmark es mayor si:

- Tiene problemas en el hígado
- Recibe dosis altas de Docetaxel Glenmark
- Tiene cáncer de pulmón de células no pequeñas y ha sido tratado con medicamentos para quimioterapia que contienen platino.

2. **Docetaxel Glenmark puede afectar a sus células de la sangre.** Su médico debería realizarle exámenes de sangre de rutina durante el tratamiento con Docetaxel Glenmark. Esto incluye los chequeos regulares de sus recuentos de glóbulos blancos. Si sus glóbulos blancos están muy bajos, su médico puede no tratarlo con Docetaxel Glenmark hasta tanto no tenga suficientes glóbulos blancos. Las personas con recuentos bajos de glóbulos blancos pueden desarrollar infecciones que amenazan a la vida. El signo de infección más temprano puede ser la aparición de fiebre. Siga las instrucciones que de su médico sobre cuán frecuente debe medirse su temperatura mientras está recibiendo Docetaxel Glenmark. Contacte inmediatamente a su médico si tiene fiebre.

3. **Reacciones alérgicas severas** pueden ocurrir en personas que reciben Docetaxel Glenmark. Las reacciones alérgicas severas son emergencias médicas que pueden llevar a la muerte y deben ser tratadas en forma inmediata. Contacte inmediatamente a su médico si Ud. presenta alguno de estos signos de reacción alérgica severa:

- Problemas para respirar,
- Brusca hinchazón de su cara, labios, lengua, garganta o dificultad para tragar,
- Urticaria (sarpullido), erupción o enrojecimiento en la piel de todo el cuerpo.

4. **Su cuerpo puede acumular mucho líquido (retención de líquidos severa)** durante el tratamiento con Docetaxel Glenmark. Esto puede llegar a amenazar a su vida. Para disminuir la probabilidad de que esto suceda, Ud. debe tomar otro medicamento, un corticoide, antes de cada tratamiento con Docetaxel Glenmark. Ud. debe tomar el corticoide tal como fue indicado por su médico. Informe a su médico antes de recibir tratamiento con Docetaxel Glenmark si Ud. se olvidó de tomar la dosis de corticoide o no la tomó de la manera que fue indicado por su médico.

¿Qué es Docetaxel Glenmark?

Docetaxel Glenmark es un medicamento anti-cáncer recetado bajo prescripción médica y que es utilizado para tratar a ciertas personas con: cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de estómago o cáncer de cabeza y cuello. Se desconoce si Docetaxel Glenmark es efectivo en niños.

¿Quién no debería recibir Docetaxel Glenmark?

Ud. no debería recibir Docetaxel Glenmark si:

- Ha tenido una reacción alérgica severa a: docetaxel (ingrediente activo de Docetaxel Glenmark) o cualquier otro medicamento que contenga polisorbato 80. Consulte a su médico o farmacéutico si Ud. no está seguro. Vea la sección "¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Docetaxel Glenmark?" para saber cuáles son los signos y síntomas de una reacción alérgica severa.
- Tiene un bajo número de glóbulos blancos.

¿Qué debería decirte a mi médico antes de recibir Docetaxel Glenmark?

Antes de recibir Docetaxel Glenmark, informe a su médico si Ud.:


- Es alérgico a cualquier medicamento.
- Tiene problemas en el hígado.
- Tiene alguna otra enfermedad.
- Está embarazada o planea estar embarazada. Docetaxel Glenmark puede causar daño a su bebe no nacido.
- Está amamantando a su bebe o planea hacerlo. Se desconoce si Docetaxel Glenmark pasa a la leche materna. Ud. y su médico deberían decidir si Ud. va a recibir Docetaxel Glenmark o va a amamantar.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que Ud. tome, incluyendo los medicamentos bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos en base a hierbas. Docetaxel Glenmark puede afectar la manera en que otros medicamentos trabajan, y otros medicamentos pueden afectar la manera en que Docetaxel Glenmark trabaja.

Sepa qué medicamentos toma. Anótelos en una lista y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo se administra Docetaxel Glenmark?

- Docetaxel Glenmark es administrado a través de una inyección dentro de la vena, usualmente durante un periodo de una hora.
- Docetaxel Glenmark es usualmente administrado cada tres semanas.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

- Su médico decidirá por cuanto tiempo Ud. recibirá tratamiento con Docetaxel Glenmark.
- Su médico va a chequear su recuento de células en la sangre y otros exámenes de la sangre durante su tratamiento con Docetaxel Glenmark para chequear los posibles efectos adversos.
- Su médico puede interrumpir el tratamiento, cambiar la fecha o dosis de administración del medicamento si Ud. presenta ciertos efectos adversos mientras recibe Docetaxel Glenmark.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Docetaxel Glenmark?

Docetaxel Glenmark puede causar efectos adversos severos incluyendo la muerte.

- Ver "¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Docetaxel Glenmark?".
- **Leucemia mieloide aguda**, un tipo de cáncer en la sangre, puede ocurrir en personas que reciben Docetaxel Glenmark junto con otros medicamentos específicos.
- **Otros trastornos en la sangre**. Los cambios en los recuentos de sangre debido a leucemia u otros trastornos en la sangre pueden ocurrir años después del tratamiento con Docetaxel Glenmark.
- **Reacciones en la piel**, incluyendo enrojecimiento e hinchazón de sus brazos y piernas con descamación de su piel.
- **Síntomas neurológicos**, incluyendo adormecimiento, hormigueo o quemazón en sus manos y pies.
- **Problemas en la visión**, incluyendo visión borrosa o pérdida de visión.

Los efectos adversos más comunes de Docetaxel Glenmark incluyen:

- Cambios en su sentido del gusto
- Sensación de respiración corta
- Constipación
- Disminución del apetito
- Cambios en sus uñas en manos o dedo del pie
- Hinchazón de sus manos, cara o pies
- Sensación de debilidad o cansancio
- Dolor en articulaciones o músculos
- Náuseas y vómitos, diarrea
- Aftas en boca o labios
- Pérdida de cabello
- Erupción en piel
- Enrojecimiento del ojo, lagrimeo excesivo
- Reacciones en la piel en el lugar de la administración de Docetaxel Glenmark, tales como incremento en la pigmentación de la piel, enrojecimiento, mayor sensibilidad, hinchazón, calor o sequedad de la piel.
- Daño en los tejidos en caso que Docetaxel Glenmark se extravase de la vena hacia dentro de los tejidos.

Informe a su médico si Ud. presenta cualquier efecto adverso que lo moleste o que no desaparece.

Éstos no son todos los posibles efectos adversos de Docetaxel Glenmark. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico. Llame a su médico para obtener asesoramiento profesional sobre los efectos adversos.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de Docetaxel Glenmark

Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de los enumerados en un folleto de información para el paciente. No use Docetaxel Glenmark para una afección para la cual no fue recetado. No proporcione Docetaxel Glenmark a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarla. Consulte con su médico acerca de la información sobre Docetaxel Glenmark provista a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de Docetaxel Glenmark?

Ingrediente activo: docetaxel; Ingredientes inactivos: etanol, polisorbato 80.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160
Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

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


PRESENTACIONES

Docetaxel Glenmark 20 mg inyectable

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para infusión y un frasco ampolla con el diluyente.

Docetaxel Glenmark 80 mg inyectable

Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para infusión y un frasco ampolla con el diluyente.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13737

Conservar a temperatura entre 2 °C y 8 °C al abrigo de la luz brillante.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 50.049

Última revisión: Agosto 2014

Elaborado en
Glenmark Generics S.A.
Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmark-generics.com
Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

d

PROYECTO DE ROTULO Y ETIQUETA

DOCETAXEL GLENMARK

DOCETAXEL 20 mg.

CONCENTRADO INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para perfusión y un frasco ampolla con el diluyente. ♣

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	20,000 mg
Polisorbato 80	500,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Etanol 95 %	0,195 ml
Agua para inyectables	1,305 ml

Posología y forma de administración: ver prospecto interno. **Se requiere dilución.**
Ver instrucciones en el prospecto interno. ♣

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ
BRILLANTE .**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento ♣

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica" ♣

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 50.049

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787



2383



Elaborado en:

Glenmark Generics S.A - Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593 (B1629MAX) Parque Industrial, Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) -4794-9382

www.glenmark-generics.com

Nota:

♣ Información no incluida en la etiqueta

Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A.

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

Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787

PROYECTO DE ROTULO Y ETIQUETA

DOCETAXEL GLENMARK

DOCETAXEL 80 mg.

CONCENTRADO INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: Envase conteniendo un frasco ampolla con el concentrado para perfusión y un frasco ampolla con el diluyente. ♣

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	80,000 mg
Polisorbato 80	2000,000 mg

Cada frasco ampolla de diluyente contiene:

Etanol 95%	0,780 ml
Agua para inyectables	5,220 ml

Posología y forma de administración: ver prospecto interno. **Se requiere dilución.**
Ver instrucciones en el prospecto interno. ♣

Lote:

Fecha de vencimiento:

**CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C AL ABRIGO DE LA LUZ
BRILLANTE.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


No utilizar después de la fecha de vencimiento ♣

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica” ♣

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 50.049

Dirección Técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787



8 3 8 6



Elaborado en:

Glenmark Generics S.A - Calle 9 Ing. Meyer Oks N° 593 (B1629MAX) Parque Industrial, Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) -4794-9382

www.glenmark-generics.com

Nota:

♣ Información no incluida en la etiqueta

Idem para los elaboradores alternativos: Laboratorios IMA S.A.I.C. y QUALITY PHARMA S.A.



Daniel Ziegler
Director Técnico
M.P. 13787