



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-54246432-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-54246432-APN-DGA#ANMAT 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL GLENMARK / DOCETAXEL ANHIDRO, Forma Farmacéutica y Concentración: CONCENTRADO INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA / DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg y 80 mg; aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada DOCETAXEL GLENMARK / DOCETAXEL ANHIDRO, Forma Farmacéutica y Concentración: CONCENTRADO INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA / DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg y 80 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-56739265-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-56739147-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.049, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2021-54246432-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.28 23:15:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.07.28 23:15:49 -03:00

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:

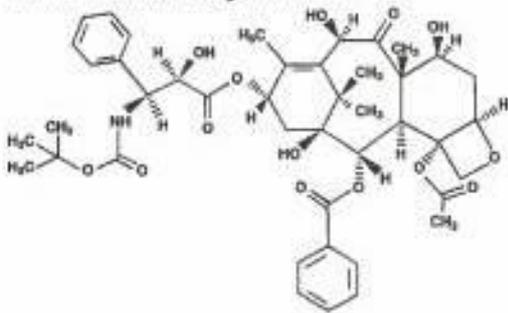
Etanol 95 %	0,780 ml
Agua para inyectables	5,220 ml

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

Docetaxel Glenmark en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante 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 Glenmark en combinación con doxorrubicina 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 sobreexpresan 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.

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Dr. Costanzo
Co. Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.N. 11.037

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 no microcítico:

Docetaxel Glenmark está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia previa.

Docetaxel Glenmark en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico no resecable en pacientes que previamente no hayan sido sometidos a quimioterapia para esta enfermedad.

Cáncer de próstata:

Docetaxel Glenmark en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Docetaxel Glenmark en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

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

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 escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica: el docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje 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 sobreexpresan 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.

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 (TAX316)

Los datos de un estudio multicéntrico aleatorizado 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. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4 ó +), se aleatorizaron 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 infusión 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 presentaron neutropenia comprometida (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino 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 89% 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 hubieron alcanzado 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 89%, 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.

Globalmente, los resultados del estudio demuestran una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC. Se analizaron los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		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 aleatorizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1060 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 con 539 pacientes), ó 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 infusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber aleatorizado 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 (ver 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 realizó 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 % (0,65-1,08), 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) 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 inalterado.

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

Análisis de subgrupos-Estudio de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar (Análisis de intención de tratamiento)

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			
<50 años	260	0,67	0,43-1,05
≥50 años	279	0,67	0,43-1,05
Categoría 2 de edad			
<35 años	42	0,31	0,11-0,89
≥35 años	497	0,73	0,52-1,01
Estado del receptor hormonal			

Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Tamaño del tumor			
<2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grado histológico			
Grado 1 (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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	valor de p
Subgrupos				
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

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 aleatorizados 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.

Docetaxel fue comparado con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes alquilantes. Sin afectar al tiempo de 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 fue comparado con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con antraciclinas. Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (33% frente a 12%, p < 0,0001), prolongó el 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se ha llevado a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado 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. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en infusión durante 1 hora o bien 175 mg/m² de paclitaxel en infusión 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 ha llevado a cabo un estudio aleatorizado 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 fueron administrados 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 en neutropenia grave (90% frente al 68,6%), neutropenia febril (33,3% frente al 10%), infección (8% frente al 2,4%), diarreas (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 se estudió 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. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

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

TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo estimar o que no se pudo alcanzar.

¹Set completo de análisis (intención de tratamiento)

²Mediana 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 de terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión 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 infusión 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 no microcítico

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 aleatorizaron 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 infusión de 1 hora con 75 mg/m^2 de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m^2 de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una infusión de 1 hora con 75 mg/m^2 de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de $6 \text{ mg/ml}\cdot\text{min}$) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m^2 de vinorelbina (V), administrada durante 8-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m^2 de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

*: corregido en las comparaciones múltiples y ajustado para los factores de estratificación (estado 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 dieron soporte a los resultados de los criterios primarios de valoración.

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

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se han estudiado en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III (TAX327). Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS ≥ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

- Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas durante 10 ciclos
- Docetaxel 30 mg/m^2 administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas de un ciclo de 6 semanas, durante 5 ciclos
- Mitoxantrona 12 mg/m^2 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 la tabla siguiente:

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

IC 95% valor-p *	(27,1-42,7) 0,0107	(24,0-39,1) 0,0798	(15,5-28,9) --
Número de pacientes Tasa de respuestas al tumor (%)	141 12,1	134 8,2	137 6,6
IC 95% valor-p *	(7,2-18,6) 0,1112	(4,2-14,2) 0,5853	(3,0-12,1) --

*Stratified log rank test

*Proporción para la significación estadística = 0,0175

** PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Estudio STAMPEDE

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado de forma simultánea con cuidado estándar (TDA) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo, en un estudio aleatorizado multicéntrico, multibrazo y multietapa (MAMS) con un diseño de fase I/III ininterrumpido (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1.776 pacientes varones fueron asignados a los grupos de tratamiento de interés:

+ cuidado estándar + docetaxel 75 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos.

+ sólo cuidado estándar

La pauta de tratamiento de docetaxel se administró en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día de forma continua.

Entre los 1.776 pacientes aleatorizados, 1.086 (61%) tenían enfermedad metastásica, 724 fueron aleatorizados a docetaxel en combinación con el cuidado estándar, 362 recibieron sólo cuidado estándar.

En estos pacientes con cáncer de próstata metastásico, la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con docetaxel que en el grupo que sólo recibió cuidado estándar, con una mediana de supervivencia global de 19 meses más con la adición de docetaxel al cuidado estándar (HR = 0,76, IC del 95% = 0,62-0,92, p = 0,005).

En la siguiente tabla se resume los resultados de eficacia en pacientes con cáncer de próstata metastásico para el grupo docetaxel frente el grupo control:

Eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y cuidado estándar en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (STAMPEDE)

Variable	Docetaxel + cuidado estándar	Sólo cuidado estándar
Número de pacientes con cáncer de próstata metastásico	362	724
Mediana de supervivencia global (meses)	62	43
IC 95%	51-73	40-48
Razón de riesgos ajustada	0,76	
IC 95%	(0,62-0,92)	
valor-p ^a	0,005	
Supervivencia libre de fracaso ^b		
Mediana (meses)	20,4	12
IC 95%	16,8-25,2	9,6-12
Razón de riesgos ajustada	0,66	
IC 95%	(0,57-0,76)	
valor-p ^b	< 0,001	

^aValor-p calculado a partir del test likelihood ratio y ajustado para todos los factores de estratificación (excepto la terapia hormonal central y planificada) y estratificado por período de ensayo

^bSupervivencia libre de fracaso: tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes aspectos: fallo bioquímico (definido como un aumento en el PSA del 50% por encima del nivel más bajo dentro de las 24 semanas y por encima de 4 ng/ml, y confirmado por nueva prueba o tratamiento); progresión local, en ganglios linfáticos o en metástasis a distancia; evento relacionado con el esqueleto; o muerte por cáncer de próstata.

Estudio CHARTED

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado al comienzo del tratamiento de privación de andrógenos (TDA) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico, en un estudio aleatorizado multicéntrico de fase III (CHARTED). Un total de 790 pacientes varones fueron asignados a los 2 grupos de tratamiento:

- TDA + docetaxel 75 mg/m² administrado al comienzo de la TDA, cada 3 semanas durante 6 ciclos
- sólo TDA

La mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con docetaxel que en el grupo con sólo TDA, con una mediana de supervivencia global de 13,6 meses más con la adición de docetaxel al TDA (razón de riesgos (HR) = 0,61, intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,47-0,80, p = 0,0003)

En la siguiente tabla se resume los resultados de eficacia en el grupo docetaxel frente al grupo control:

Eficacia de docetaxel y TDA en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CHAARTED)

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de la supervivencia global (meses)		
Todos los pacientes	57,6	44,0
IC 95%	49,1-72,8	34,4-49,1
Razón de riesgos ajustada	0,61	-
IC 95%	(0,47-0,80)	-
valor-p*	0,0003	-
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	19,8	11,6
IC 95%	16,7-22,8	10,8-14,3
Razón de riesgos ajustada	0,60	-
IC 95%	0,51-0,72	-
valor-p*	<0,0001	-
Respuesta PSA** a los 6 meses – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
valor-p**	<0,0001	-
Respuesta PSA** a los 12 meses – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
valor-p**	<0,0001	-
Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración [†]		
Mediana (meses)	20,2	11,7
IC 95%	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Razón de riesgos ajustada	0,61	-
IC 95%	(0,51-0,72)	-
valor-p**	<0,0001	-
Tiempo hasta la progresión clínica [‡]		
Mediana (meses)	33,0	19,8
IC 95%	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Razón de riesgos ajustada	0,61	-
IC 95%	(0,50-0,75)	-
valor-p**	<0,0001	-

*Variables de tiempo hasta el evento: test de log-rank estratificado.

**Variables de la tasa de respuesta: test exacto de Fisher.

* Valor-p para fines descriptivos.

** Respuesta de PSA: respuesta del Antígeno Prostático Específico; nivel de PSA <0,2 ng/ml cuantificado durante dos mediciones consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia.

[†]Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración = tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del PSA o la progresión clínica (es decir, aumento de metástasis óseas sintomáticas, progresión según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), o deterioro clínico debido al cáncer según la opinión del investigador), lo que ocurriera primero.

[‡]Tiempo hasta la progresión clínica = tiempo desde la aleatorización hasta la progresión clínica (es decir, aumento de los síntomas de metástasis óseas, progresión según RECIST; o deterioro clínico debido al cáncer según la opinión del investigador).

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 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)	5,6	3,7
(IC 95%)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Razón de riesgos		1,473

(IC 95%)		(1,189-1,825)
Valor-p*		0,0004
Mediana de la supervivencia (meses)	9,2	8,6
(IC 95%)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Estimación a los 2 años (%)	18,4	8,8
Razón de riesgos		1,293
(IC 95%)		(1,041-1,606)
Valor-p*		0,0201
Tasa de respuesta global (CR+PR) (%)	36,7	25,4
Valor-p*		0,0106
Enfermedad Progresiva como Mejor Respuesta Global (%)	16,7	25,9

* Test logrank no estratificado

Los análisis de subgrupos cruzando edad, género y raza favorecieron de forma contundente al 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 (TAX323)

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 infusión 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 locoregional 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 68 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 de Intención de Tratamiento)

Variable	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediana de la supervivencia libre de progresión (meses)	11,4	8,3
(IC 95%)	(10,1-14,0)	(7,4-9,1)
Razón de riesgos ajustada		0,70
(IC 95%)		(0,55-0,89)
Valor-p*		0,0042
Mediana de la supervivencia (meses)	18,6	14,5
(IC 95%)	(15,7-24,0)	(11,6-18,7)
Razón de riesgos		0,72
(IC 95%)		(0,56-0,93)
Valor-p**		0,0128
Mejor respuesta global a la quimioterapia (%)	67,8	53,6

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Ricardo Felipe Costas
Co. Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.N. 11.037

(IC 95%)	(60,4-74,6)		(46,0-61,0)
Valor-p***		0,006	
Mejor respuesta global al tratamiento en estudio [quimioterapia ± radioterapia] (%)	72,3		58,6
(IC 95%)	(65,1-78,8)		(51,0-65,8)
Valor-p***		0,006	
Mediana de duración de la respuesta a la quimioterapia ± radioterapia (meses)	n = 128		n = 106
(IC 95%)	15,7		11,7
	(13,4-24,6)		(10,2-17,4)
Razón de riesgos		0,72	
(IC 95%)		(0,52-0,99)	
Valor-p**		0,0467	

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 PSMWHO)

**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-QLQ-C30).

Parámetros de beneficio clínico

En las subescalas de estado funcional de cabeza y cuello (PSS-HN), diseñadas para medir la comprensión del habla, habilidad para comer en público y normalidad en la dieta, el resultado fue significativamente a favor de 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 quimioradioterapia (TAX324)

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 infusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en infusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), administrado en infusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en infusión 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 quimioradioterapia (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 58 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de infusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltajeo, 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 de Intención de Tratamiento)

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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Ricardo Felipe Costa
Co. Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.H. 11.037

Mediana de SLP (meses)	35,5	13,1
(IC 95%)	(19,3-NA)	(10,6-20,2)
Razón de riesgos		0,71
(IC 95%)		(0,56-0,90)
Valor-p**		0,004
Mejor respuesta global (RC + RP) a la quimioterapia (%)	71,8	64,2
(IC 95%)	(65,8-77,2)	(57,9-70,2)
Valor-p***		0,070
Mejor respuesta global (RC + RP) al tratamiento en estudio [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%)	76,5	71,5
(IC 95%)	(70,8-81,5)	(65,5-77,1)
Valor-p***		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

Farmacocinética: 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.

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en infusión 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%.

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 (AST y ALT \geq 1,5 veces el LSN, junto con fosfatasa alcalina \geq 2,5 veces el LSN), 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

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

Capecitabina: El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y AUC) 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 infusión 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. o se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello puede utilizarse premedicación 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. Para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado consiste en 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Docetaxel Glenmark. Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso concomitante de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada 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 durante 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 (tratamiento TAC).

Tratamiento de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado: la dosis de Docetaxel Glenmark recomendada en monoterapia es 100 mg/m². 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 ensayo pivotal, la infusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la infusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada.

En combinación con capecitabina, 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, seguido 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 no microcítico: 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 durante 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 próstata

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 75 mg/m². La dosis de 5 mg (por vía oral) de prednisona o prednisolona dos veces al día se administra en forma continua.

Tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico: la dosis recomendada de Docetaxel Glenmark es de 75 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos. 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 premedicación 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 premedicación 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.
- **Quimioterapia de inducción seguida por quimioradioterapia:** 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

- **General:** Docetaxel Glenmark debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³. En los pacientes que hayan presentado neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o neuropatía periférica severa 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 con 60 mg/m², se deberá interrumpir el tratamiento.

- **Tratamiento para el cáncer de mama:** se debe considerar la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento adyuvante 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 (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**). En los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 o 4 se debe reducir la dosis a 60 mg/m².

- **En combinación con cisplatino:** En 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 < 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver el prospecto de la droga.

- **En combinación con capecitabina:**

Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver el prospecto de la droga.

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

En pacientes que desarrollan toxicidad 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, continuando el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.

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

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

- *En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo:* 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 células/mm³ y el de plaquetas a > 100.000 células/mm³. 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 dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU un 20% Segundo episodio: 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%

En los ensayos pivotaes de GECC 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: 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 > 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 Glenmark a menos que este estrictamente indicado.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de AST y/o ALT > 1,5 veces el LSN, asociado con valores de fosfatasa alcalina > 2,5 veces el LSN y bilirrubina > 1 vez el LSN; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica: aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años. Docetaxel Glenmark 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: en base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver el prospecto de capecitabina).

MODO DE ADMINISTRACION

Preparación del paciente: todos los pacientes a ser tratados con Docetaxel Glenmark deberán recibir premedicación 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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Ricardo Felipe L...
Co. Director T...
Glenmark Gen...
MJA 11.001

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 premezcla 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 caso de:

- Historia de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.
- En pacientes con recuento basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³.
- En pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto.
- 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.

En cánceres de mama y pulmón no microcítico la premedicación con corticosteroide oral, 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 premedicación 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 (ver **POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN**).

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

Toxicidad hematológica: la neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser más corto en los pacientes fuertemente premedicados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban Docetaxel Glenmark. Se debe volver a tratar a los pacientes con Docetaxel Glenmark solo cuando el nivel de neutrófilos se recupere a ≥ 1.500 células/mm³ (ver **POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN**).

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

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 (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

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 neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica).

Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente vigilados (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

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

Síndrome de lisis tumoral: se ha notificado síndrome de lisis tumoral con docetaxel después del primer o segundo ciclo (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe monitorizar estrechamente los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral (por ejemplo, con insuficiencia renal, hiperuricemia, tumor voluminoso, progresión rápida). Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la corrección de la deshidratación y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico.

Reacciones cutáneas: se observó eritema localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguidos por descamación. Se han notificado síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que han conducido a la interrupción o supresión del tratamiento con docetaxel (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con el tratamiento con docetaxel. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe considerar la interrupción de docetaxel.

Retención de líquidos: se ha reportado retención severa de líquidos (derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis). Los pacientes deben ser premedicados (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 preexistentes debido a una posible exacerbación de éstos.

Toxicidad neurológica: el desarrollo de neurotoxicidad periférica severa requiere una reducción de la dosis (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**).

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 epirubicina). Puede ser de moderada a severa y estuvo asociada a muerte (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

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

Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

Toxicidad gastrointestinal: Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN** y **REACCIONES ADVERSAS**).

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

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de estos, 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.

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

Interacciones medicamentosas: El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. 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 la citocromo P450 (3A4) tales como: ciclosporina, eritromicina y ketoconazol. 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.

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, telltromicina 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. 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.

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.

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. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel. 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 periodo de tratamiento con docetaxel.

Anticoncepción en hombres y mujeres: durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Fertilidad: en estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina. Por lo tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

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

Empleo en insuficiencia hepática: los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² 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 mg/m². Se debe controlar la función hepática en la condición basal y antes de cada ciclo. En aquellos pacientes con niveles séricos de bilirrubina > 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.

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 ALT y/o AST > 1,5 veces LSN, asociado con valores de fosfatasa alcalina > 2,5 veces LSN y bilirrubina > 1 vez LSN; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

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

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

-**Neutropenia comprometida:** debe considerarse el uso de G-CSF y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia comprometida (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección) (ver **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN**).

-**Reacciones gastrointestinales:** síntomas como dolor y sensibilidad abdominal tempranos, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser valoradas y tratadas de forma inmediata.

-**Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):** Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de ICC 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 (ver REACCIONES ADVERSAS).

-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.

Empleo en pacientes de edad avanzada:

-Precauciones de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama: los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años en tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida son escasos.

-Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración: de los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en un estudio de cáncer de próstata, 209 pacientes tenían 65 o más años y 68 pacientes eran mayores de 75. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la tasa de incidencia de aparición de cambios en las uñas relacionada con el tratamiento aumentó en un $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años 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.

-Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico: de los 545 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata hormonosensible (STAMPEDE), 296 pacientes tenían 65 años o más, y 48 pacientes tenían 75 años o más. En el grupo docetaxel, más pacientes de ≥ 65 años notificaron reacción de hipersensibilidad, neutropenia, anemia, retención de líquidos, disnea y cambios en las uñas, en comparación con los pacientes de menos de 65 años. Ninguno de estos aumentos en la frecuencia alcanzó una diferencia del 10% respecto al grupo control. En pacientes de 75 años o mayores, en comparación con pacientes más jóvenes, se notificó con una mayor incidencia neutropenia, anemia, diarrea, disnea e infección del tracto respiratorio superior (al menos un 10% más alta).

-Precauciones de empleo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico: de los 300 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-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 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, se incrementó en un porcentaje igual o superior al 10% en los pacientes de 65 años o más comparado con los pacientes más jóvenes.

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

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

Excipientes: este medicamento contiene etanol. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas, o epilepsia.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/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 (estudio TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 del estudio TAX316 y 532 del estudio 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 en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Ricardo Felipe Costan,
C.G. Director Técnico
Glenmark Generics S.A
M.N. 11.037

neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

En combinación con capecitabina, se presentan los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (≥ 5%) notificados en un ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver prospecto de capecitabina).

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la infusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones en el lugar de la infusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena. Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 o más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m² en monoterapia:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, 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	Estomatitis (G3/4: 5,3%);	Estreñimiento (grave: 0,4%)	Esofagitis (grave: 0,4%)

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

gastrointestinales	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 infusión; Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: episodios de hemorragia asociados con trombocitopenia grado 3/4.

Frecuencia no conocida: leucopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad de un 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel 100 mg/m² en monoterapia. Los efectos fueron espontáneamente reversibles dentro de un periodo de 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: un caso de alopecia irreversible al finalizar el estudio. Un 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles dentro de un periodo de 21 días.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

La mediana de dosis acumulada hasta la interrupción del tratamiento fue superior a 1000 mg/m² y la mediana de tiempo hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (intervalo de 0 a 42 semanas). El inicio de retención moderada y grave se retrasa (mediana de dosis acumulativa: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación en comparación con pacientes sin premedicación (mediana de dosis acumulada: 489,7 mg/m²). No obstante, se ha notificado en algunos pacientes en los primeros ciclos de la terapia.

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

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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Ricardo Felipe Costanzi
Co. Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.N. 11.037

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave 8,1%); Retención de líquidos (grave 1,2%); Dolor	Reacción en la zona de infusión	
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 75mg/m² en combinación con cisplatino

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,8%); 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 infusión; 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 100mg/m² en combinación con trastuzumab

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Trastornos cardíacos

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en 2,2% de los pacientes tratados con docetaxel con trastuzumab en comparación con 0% de los pacientes tratados con docetaxel en monoterapia. En el brazo de docetaxel con trastuzumab, 64% habían recibido previamente una antraciclina como terapia adyuvante en comparación con 55% en el brazo con docetaxel en monoterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (32% neutropenia grado 3/4 frente a 22%, utilizando los criterios NCI-CTC). Cabe destacar que probablemente ésta sea una subestimación, dado que se sabe que docetaxel en monoterapia en dosis de 100mg/m² produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, sobre la base de los recuentos sanguíneos más bajos. La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también aumentó en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% para los pacientes tratados con docetaxel en monoterapia).

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringo-laríngeo (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; Onicólisis (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 metastásico resistente a la castración 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%); 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 en cáncer de próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo de docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona y TDA (estudio STAMPEDE)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3-4: 12%); Anemia; Neutropenia febril (G3-4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3-4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3-4: 1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (≥G3: 2%) [†] Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardíacos		Hipotensión (G3: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (G3: 1%); Tos (G3: 0%); Infección del tracto respiratorio superior (G3: 1%)	Faringitis (G3: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3: 3%); Estomatitis (G3: 0%); Estreñimiento (G3: 0%); Náuseas (G3: 1%); Dispepsia; Dolor abdominal (G3: 0%); Flatulencia	Vómitos (G3: 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3: 3%) [†] Cambios en las uñas (G3: 1%)	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3-4: 2%); Síntomas pseudogripales (G3: 0%); Astenia (G3: 0%); Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%); Candidiasis oral; Hipocalcemia (G3: 0%); Hipofosfatemia (G3-4: 1%); Hipopotasemia (G3: 0%)

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Ricardo I. Caporali
Cb. Director Técnico
Glenmark Genetics S.A.
M.N. 11.037 -

* Del estudio GETUG AFU15

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316) 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 linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: 0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%)	
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
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 (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA);		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con afectación ganglionar (estudio TAX316) y sin afectación ganglionar (estudio GEICAM 9805) en cáncer de mama

Trastornos del sistema nervioso

En el estudio TAX316, la neuropatía sensorial periférica comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el brazo TAC y en 15 pacientes (2%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 10 pacientes (1,3%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,3%) en el brazo FAC. En el estudio GEICAM 9805, la neuropatía sensorial periférica que comenzó durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

Trastornos cardíacos

En el estudio TAX316, 26 pacientes (3,5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos menos un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC más de 30 días después del periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC murieron a causa de insuficiencia cardíaca.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6%) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva durante el periodo de seguimiento. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente padecía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3%) del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes (87,6%) del brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real de seguimiento de 8 años), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y en 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

En el estudio GEICAM 9805, la alopecia que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento se observó que 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. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la alopecia continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAX316, la amenorrea que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 202 de los 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de los 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 8 años) en 121 de los 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea que comenzó en el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento y se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4%) en el brazo TAC y 5 pacientes (1,0%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el estudio TAX316, el edema periférico que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se observó en 119 de los 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de los 736 pacientes (3,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes en el brazo FAC (0,5%).

En el estudio TAX316, el linfedema que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 11 de los 744 pacientes (1,5%) en el brazo TAC y en 1 de los 736 pacientes (0,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que el linfedema continuaba en 6 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,1%) en el brazo FAC.

En el estudio TAX316, la astenia que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 236 de los 744 pacientes (31,7%) en el brazo TAC y en 180 de los 736 pacientes (24,5%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la astenia continuaba en 29 pacientes (3,9%) en el brazo TAC y en 16 pacientes (2,2%) en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805 el edema periférico que comenzó durante el periodo de tratamiento persistió durante el periodo de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0%) en el brazo TAC tuvo edema periférico y se observó que continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC. El linfedema que comenzó durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 5 pacientes

(0,9%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento, se observó que el linfedema continuaba en 4 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC. La astenia que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento, se observó que la astenia continuaba en 2 pacientes (0,4%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 3 de los 744 pacientes (0,4%) del brazo TAC y en 1 de los 736 pacientes (0,1%) del brazo FAC. Un paciente (0,1%) en el brazo TAC y 1 paciente (0,1%) en el brazo FAC murieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de los 744 pacientes (0,3%) del brazo TAC y en 1 de los 736 pacientes (0,1%) 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 notificaron 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 siguiente tabla 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=111) n (%)	Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (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%)
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 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/odínofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4%);	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

Se produjo neutropenia febril e infección neutropénica en 17,2% y 13,5% de los pacientes, respectivamente, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF para profilaxis secundaria en 19,3% de los pacientes (10,7% de los ciclos). Se produjo, neutropenia febril e infección neutropénica, respectivamente, en 12,1% y 3,4% de los pacientes cuando los pacientes recibieron G-CSF profiláctico, en 15,6% y 12,9% de los pacientes sin G-CSF profiláctico (ver **POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN**).

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

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (estudio TAX 323)

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: 8,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía 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; Esófagitis / 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; Descarnación 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 quimioradioterapia (estudio 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		
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 / odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Miguelo Felipe Costi
Co. Director Técnico
Glenmark Generics S
M.N. 11.017

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de supresión de médula ósea y otros efectos adversos hematológicos. También se ha notificado coagulación intravascular diseminada, a menudo asociada con sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmune

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, a veces fatales.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente habían experimentado reacciones de hipersensibilidad con paclitaxel.

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

Se han notificado casos muy raros de perturbaciones visuales transitorias (fogonazos, luces intermitentes, escotomas), que típicamente ocurren durante la infusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Tales han sido reversibles con la discontinuación de la infusión. Rara vez se ha notificado de casos de lacrimación con o sin conjuntivitis, o de casos de obstrucción del conducto lagrimal con excesiva producción de lágrimas. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel.

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición, incluyendo casos asociados a otras drogas ototóxicas.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos raros de infarto del miocardio.

Se han notificado casos de arritmia ventricular incluida taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), a veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares

Rara vez se han notificado efectos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio algunas veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes tratados con radioterapia concomitante.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado, con un potencial desenlace mortal, casos raros de enterocolitis, incluyendo colitis, colitis isquémica, y enterocolitis neutropénica (frecuencia no conocida). Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de efectos gastrointestinales, incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal. Se han notificado raros casos de obstrucción intestinal y del íleo.

Trastornos hepatobiliares

Muy rara vez se han notificado casos de hepatitis, algunas veces fatal, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos

Se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones bullosas como eritema multiforme y reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo esclerodérmico, por lo general precedidos de linfedema periférico, con el uso de docetaxel. En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Rara vez se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

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. Certificado N° 50.049

Última revisión: Junio 2021

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555 www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Alicia Gentile - Farmacéutica

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



IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

Cd. Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.N. 11.037



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-2021-54246432 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:28:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.25 08:28:25 -03:00

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.

Contenido del prospecto:

1. Qué es DOCETAXEL GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar DOCETAXEL GLENMARK
3. Cómo usar DOCETAXEL GLENMARK
4. Posibles efectos adversos

1. Qué es DOCETAXEL GLENMARK y para qué se utiliza

El nombre de este medicamento es DOCETAXEL GLENMARK. 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 GLENMARK 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 GLENMARK puede administrarse bien solo o en combinación con doxorrubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, DOCETAXEL GLENMARK se puede administrar en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, DOCETAXEL GLENMARK puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, DOCETAXEL GLENMARK se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, DOCETAXEL GLENMARK se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, DOCETAXEL GLENMARK se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar DOCETAXEL GLENMARK

No se le debe administrar DOCETAXEL GLENMARK:

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de DOCETAXEL GLENMARK.
- 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 GLENMARK, 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 GLENMARK. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas. Informe inmediatamente a su médico si tiene dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

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.

Informe a su médico si tiene problemas de corazón.

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

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 GLENMARK y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la infusión de DOCETAXEL GLENMARK, 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.

Se han notificado problemas graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con DOCETAXEL GLENMARK.

- Los síntomas del SJS/NET pueden incluir ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular.
- Los síntomas de PEGA pueden incluir una erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

Si desarrolla reacciones cutáneas graves o cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente, contacte inmediatamente con su médico.

Informe a su médico antes de iniciar DOCETAXEL GLENMARK si tiene problemas en los riñones o niveles altos en sangre de ácido úrico.

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

Uso de DOCETAXEL GLENMARK con otros medicamentos

Por favor, diga 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 GLENMARK o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso. El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

DOCETAXEL GLENMARK 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 GLENMARK puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

DOCETAXEL GLENMARK no debe utilizarse durante la lactancia.

Si es usted un hombre en tratamiento con DOCETAXEL GLENMARK, 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

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico.

DOCETAXEL GLENMARK contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene etanol (alcohol).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

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

3. Cómo usar DOCETAXEL GLENMARK

DOCETAXEL GLENMARK le será administrado por un profesional sanitario.

Dosis habitual

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

Forma y vía de administración

DOCETAXEL GLENMARK 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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

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 GLENMARK. 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 GLENMARK 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 GLENMARK, 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 GLENMARK puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la infusión 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.

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

Su médico vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una infusión y otra de DOCETAXEL GLENMARK puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

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 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
- infección del tracto respiratorio superior.

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

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada



Co-Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.N. 11.037

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT

- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad)
- aumento de los niveles de azúcar en sangre (diabetes)
- disminución del potasio, calcio y/o fosfato en su sangre.

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

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, fiebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la infusión
- formación de coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación del colon, intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida); perforación intestinal.

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 y/o magnesio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico)
- arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos
- síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular
- pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.
- síndrome de lisis tumoral, una afección grave que se manifiesta por cambios en la analítica de la sangre, como aumento en el nivel de ácido úrico, potasio, fósforo y una disminución en el nivel de calcio; y resulta en síntomas como convulsiones, insuficiencia renal (cantidad reducida u oscurecimiento de la orina) y alteraciones del ritmo cardíaco. Si esto sucede, debe informar de inmediato a su médico.
- miositis (inflamación de los músculos -calor, enrojecimiento e hinchazón- que produce dolor muscular y debilidad).

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

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT



Ricardo Pardo Costanzi
Co. Director Técnico
Glenmark Generics S.A.
M.N. 11.037

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 Certificado N° 50.049

Última revisión: Junio 2021

Elaborado en

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555 www.glenmarkpharmacom

Dirección técnica: Alicia Gentile - Farmacéutica

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



Ricardo Felipe C.
Co. Director Tec.
Glenmark Generics S.A.
M21-11-037

IF-2021-54523061-APN-DGA#ANMAT



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-2021-54246432 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.25 08:28:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.25 08:28:08 -03:00