



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

DISPOSICIÓN Nº

**10228**

**BUENOS AIRES, 26 NOV. 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000993-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma SANDOZ S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL SANDOZ / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA CONCENTRADA, DOCETAXEL 20,0 mg - 80,0 mg - 160,0 mg, aprobada por Certificado Nº 46.585.

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

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



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **10228**

Que a fojas 238 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL SANDOZ / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA CONCENTRADA, DOCETAXEL 20,0 mg - 80,0 mg - 160,0 mg, aprobada por Certificado Nº 46.585 y Disposición Nº 5680/97, propiedad de la firma SANDOZ S.A., cuyos textos constan de fojas 107 a 214, para los prospectos y de fojas 215 a 232, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5680/97 los prospectos autorizados por las fojas 107 a 142 y la información para el paciente autorizada por las fojas 215 a 220, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº **10228**

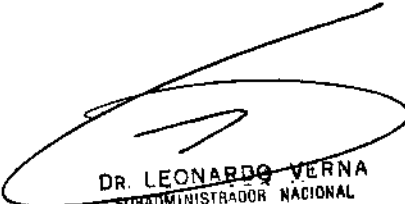
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.585 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000993-15-2

DISPOSICIÓN Nº **10228**

Jfs

  
DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO Nº 1368/2015  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.022.8** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.585 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANDOZ S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOCETAXEL SANDOZ / DOCETAXEL,  
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA CONCENTRADA, DOCETAXEL 20,0 mg - 80,0 mg - 160,0 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5680/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011047-96-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5820/12.	Prospectos de fs. 107 a 214, corresponde desglosar de fs. 107 a 142. Información para el paciente de fs. 215 a 232, corresponde desglosar de fs. 215 a 220.

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

LV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANDOZ S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.585 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **26 NOV. 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-000993-15-2

DISPOSICIÓN N° **10228**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA  
SUBADMINISTRADOR NACIONAL  
DECRETO N° 1368/2015  
A.N.M.A.T.



10228



## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

### DOCETAXEL SANDOZ

26 NOV. 2015

#### Docetaxel 20 mg – 80 mg – 160 mg

Solución inyectable endovenosa concentrada

Industria austríaca

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Docetaxel Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Docetaxel Sandoz
3. Uso apropiado de Docetaxel Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Sandoz
6. Información adicional

#### 1. QUÉ ES DOCETAXEL SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de Docetaxel Sandoz es docetaxel. Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

- Cada frasco ampolla de 2 ml de solución inyectable contiene 20 mg de docetaxel (10 mg/ml). Los demás componentes son: Ácido cítrico anhidro: 8,0 mg; Macrogol 300: 1296,0 mg; Polisorbato 80: 160,0 mg; Etanol 96%: 551,8 mg.
- Cada frasco ampolla de 8 ml contiene 80 mg de docetaxel (10 mg/ml). Los demás componentes son: Ácido cítrico anhidro: 32,0 mg; Macrogol 300: 5184,0 mg; Polisorbato 80: 640,0 mg; Etanol 96%: 2207,2 mg.
- Cada frasco ampolla de 16 ml contiene 160 mg de docetaxel (10 mg/ml). Los demás componentes son: Ácido cítrico anhidro: 64,0 mg; Macrogol 300: 10368,0 mg; Polisorbato 80: 1280,0 mg; Etanol 96%: 4414,4 mg.

Su médico le ha prescrito Docetaxel Sandoz 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 del cáncer de mama avanzado, Docetaxel Sandoz se puede administrar sólo o en combinación con doxorubicina, trastuzumab o capecitabina,
- Para el tratamiento complementario del cáncer de mama con o sin afectación de ganglios linfáticos, en combinación con ciclofosfamida.

Docetaxel Sandoz se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida,

1/6

SANDOZ S.A.  
Farm. Vanina L. Barroca Gil  
Directora Técnica-Apoderada  
MN 14854 - MP 19610

- para el tratamiento del cáncer de pulmón, Docetaxel Sandoz se puede administrar sólo o en combinación con cisplatino o carboplatino,
- para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Sandoz se administra en combinación con prednisona o prednisolona,
- para el tratamiento del carcinoma gástrico metastásico, Docetaxel Sandoz se puede administrar en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo,
- para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, Docetaxel Sandoz se administra en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo.

## 2. ANTES DE USAR DOCETAXEL SANDOZ

### No usar Docetaxel Sandoz si

- si es alérgico a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Sandoz,
- si el número de células blancas en sangre es demasiado bajo,
- si tiene una enfermedad de hígado grave.

### Precauciones y advertencias

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Sandoz y durante el mismo, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y que su hígado funciona adecuadamente. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero si tiene problemas de visión. En el caso de problemas de visión, en particular, visión borrosa, deben ser examinados de inmediato los ojos y la visión.

Si desarrolla problemas agudos o que empeoran los problemas en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar o tos), informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermero inmediatamente. El médico puede interrumpir el tratamiento inmediatamente.

Si presenta síntomas tempranos como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, diarrea, pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave, informe a su médico inmediatamente.

Si desarrolla cualquier problema neurológico, debe informar a su médico, quien puede reducir la dosis de la medicación que está recibiendo.

El médico puede pedirle estudios cardíacos antes y durante el tratamiento en caso de combinar la medicación con trastuzumab.

Su médico le recomendará tomar premedicación consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de Docetaxel Sandoz y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que tienen lugar tras la perfusión tales como: reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, puede que necesite recibir medicación para mantener el número de sus células sanguíneas.

Docetaxel Sandoz contiene alcohol. Consulte con su médico si tiene dependencia al alcohol o insuficiencia hepática. Ver también la sección más adelante "Información importante sobre algunos de los componentes de Docetaxel Sandoz".

Seguramente su médico le indicará medidas anticonceptivas tanto hombres como mujeres durante el tratamiento y al menos tres meses después de finalizar la terapia.

### Uso de Docetaxel Sandoz y otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.



10228



La razón es que es posible que Docetaxel Sandoz o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

#### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Docetaxel Sandoz NO debe ser administrado si está embarazada a menos que se lo indique claramente su médico.

No debe quedarse embarazada durante el tratamiento y debe utilizar alguna medida anticonceptiva efectiva, porque docetaxel puede dañar al feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

NO debe dar el pecho mientras esté en tratamiento con Docetaxel Sandoz.

Si es un hombre que está en tratamiento con docetaxel se le recomienda no concebir un hijo durante y hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento y buscar consejo al respecto de la conservación de esperma con anterioridad al tratamiento, ya que docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

#### **Manejo de maquinaria**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad para conducir o utilizar máquinas.

#### *Información importante sobre algunos de los componentes de Docetaxel Sandoz*

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 grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades de hígado o epilepsia.

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

### **3. USO APROPIADO DE DOCETAXEL SANDOZ**

Docetaxel Sandoz se administrará por un profesional sanitario.

#### **Dosis normal**

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

#### **Forma y vía de administración**

Docetaxel Sandoz se administrará mediante perfusión en una de sus venas. La perfusión durará aproximadamente 1 hora durante la cual estará en el hospital.

#### **Frecuencia de administración**

Normalmente se le administrará el tratamiento 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 Sandoz. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, llagas 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 producto, pregunte a su médico o a su farmacéutico.

### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

3/6 SANDOZ S.A.  
Farm. Vanina Barroca Gil  
Directora Técnica Apoderada  
MN 14854 - MP 19610



Su médico le informará acerca de estos efectos adversos y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente de Docetaxel Sandoz, cuando se administra sólo son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, caída de pelo, náuseas, vómitos, llagas en la boca, diarrea y cansancio.

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

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

- sofocos, reacciones en la piel, picores,
- opresión en el pecho, dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- tensión arterial baja.

Pueden aparecer otros efectos más graves.

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

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Sandoz puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

**Muy frecuentes** (que afectan 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),
- dificultad para dormir (insomnio),
- sensación de entumecimiento o dolor muscular,
- dolor de cabeza,
- alteración del gusto,
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo,
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso,
- respiración entrecortada,
- neumonía (infección de los pulmones),
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos,
- hemorragia nasal,
- llagas en la boca,
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento,
- dolor abdominal,
- indigestión,
- pérdida transitoria del pelo (en la mayoría de los casos su pelo volverá a crecer normalmente, se han notificado casos de pérdida de pelo permanente),
- 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,



# SANDOZ

10228



- cambios o ausencia del periodo menstrual,
- hinchazón de manos, pies, piernas,
- cansancio; o síntomas catarrales,
- aumento o pérdida de peso.

**Frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):**


- candidiasis oral,
- deshidratación,
- mareos,
- audición alterada,
- 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).

**Poco frecuentes (que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):**

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

**Con frecuencia desconocida, luego de la comercialización se han reportado casos de:**

- infarto
- shock anafiláctico (disminución aguda y grave de la presión, dificultad respiratoria)
- falla renal
- reacciones en sangre (supresión de médula ósea o coagulación intravascular diseminada)
- convulsiones o pérdida transitoria del conocimiento
- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones, causando tos y dificultad para respirar. Inflamación de los pulmones también puede desarrollarse cuando la terapia con docetaxel se utiliza con la radioterapia),
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento de los pulmones con dificultad para respirar),
- visión borrosa debido a la hinchazón de la retina dentro del ojo (edema macular quístico),
- disminución del sodio en sangre
- trastornos en la audición
- erupciones en la piel ampollares de piel y mucosas, lupus, engrosamiento de la piel, pérdida de pelo persistente.
- deshidratación, inflamación del intestino (colitis), obstrucción intestinal
- dificultad para respirar aguda
- inflamación aguda del hígado (hepatitis) especialmente si tenía alteraciones hepáticas previas.
- oclusión aguda en venas (tromboembolismo venoso)
- tumores malignos de sangre/médula (leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos)

  
5/6 SANDOZ S.A.  
Farm. Vanja L. Barroca Gil  
Directora Técnica-Apoderada  
MN 14854 - MP 19610

d

10228



**Si recibió más medicación de la indicada**

En caso de sobredosis, se espera un empeoramiento de los efectos adversos. Las complicaciones más precoces e importantes de la sobredosis pueden consistir en depresión medular, neurotoxicidad periférica y mucositis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

**5. CONSERVACIÓN DE DOCETAXEL SANDOZ**

Conservar a temperatura ambiente, por debajo de los 25°C y en su envase original para protegerlo de la luz.

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

**Presentaciones**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 viales, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

*"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"*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 46.585

**Directora Técnica:** Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Elaborado por:

**EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**

Mondseestrasse 11

Unterach am Attersee (AT 4866), Austria

Importado por:

**Sandoz S. A.**

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (C.P. B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

**Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:  
0800 - 555- 2246 (OPCION 2)**

Fecha de última revisión: septiembre de 2014 (CDS 07/2014). Aprobado por Disposición N° XXXX/XX

6/6  
  
**SANDOZ S.A.**  
Farm. Vanina L. Barroca Gil  
Directora Técnica-Apoderada  
MN 14854 - MP 19610

d

**SANDOZ****10228****PROYECTO DE PROSPECTO****DOCETAXEL SANDOZ****Docetaxel 20 mg – 80 mg – 160 mg****Solución inyectable endovenosa concentrada**

Industria Austríaca

Venta bajo receta archivada

**FORMULA**

Cada Frasco Ampolla de 2 mL de solución inyectable contiene:

Docetaxel.....20,0 mg

Excipientes: Ácido cítrico anhidro: 8,0 mg; Macrogol 300: 1296,0 mg; Polisorbato 80: 160,0 mg; Etanol 96%: 551,8 mg.

Cada Frasco Ampolla de 8 mL de solución inyectable contiene:

Docetaxel.....80,0 mg

Excipientes: Ácido cítrico anhidro: 32,0 mg; Macrogol 300: 5184,0 mg; Polisorbato 80: 640,0 mg; Etanol 96%: 2207,2 mg.

Cada Frasco Ampolla de 16 mL de solución inyectable contiene:

Docetaxel.....160,0 mg

Excipientes: Ácido cítrico anhidro: 64,0 mg; Macrogol 300: 10368,0 mg; Polisorbato 80: 1280,0 mg; Etanol 96%: 4414,4 mg.

**ACCION TERAPEUTICA**

Agente antineoplásico.

**INDICACIONES****Cáncer de mama**

- En combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida, tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares:
  - comprometidos (nódulo-positivo)
  - no comprometidos (nódulo negativo)

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 utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- En combinación con doxorrubicina, tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico cuando no se ha administrado previamente terapia citotóxica para esta condición.
- En combinación con trastuzumab, tratamiento de cáncer de mama metastásico en pacientes cuyo tumor sobre-expresa el HER2 y que no hayan recibido quimioterapia por la metástasis.
- En combinación con capecitabina, tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de la falla de quimioterapia citotóxica. La quimioterapia previa deberá haber incluido una antraciclina.

**Cáncer de pulmón no microcítico**

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

- Docetaxel en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no operable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad.
- En combinación con carboplatino, es una opción de tratamiento a la terapia combinada con cisplatino.

### **Cáncer de próstata**

Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractarios.

### **Adenocarcinoma gástrico**

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

### **Cáncer de cabeza y cuello**

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el tratamiento de inducción en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos

Código ATC: L01CD02.

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### *Mecanismo de acción*

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos. Se ha comprobado *in vitro* que docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.

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

#### *Datos clínicos*

#### Cáncer de mama

#### *Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante*

#### Pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar (TAX 316)

Los datos de un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos y KPS  $\geq 80\%$ , entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4+), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se



dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia complicada (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 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC. Se llevaron a cabo dos análisis intermedios y un análisis final. El primer análisis intermedio se planificó 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de haber registrado 400 casos de SLE en general, lo que llevó a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos las pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que tuvieran un evento SLE o se hubieran perdido durante el seguimiento antes). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia general (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 recibieron FAC (39% versus 45%, respectivamente), es decir, una reducción del riesgo absoluto del 6% ( $p = 0,0043$ ). La supervivencia global a 10 años también se incrementó significativamente en el brazo de TAC en comparación con FAC (76% frente a 69%, respectivamente) es decir, una reducción absoluta del riesgo de muerte en un 7% ( $p = 0,002$ ). Como el beneficio observado en pacientes con 4 o + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la en la SLE y OS, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + ganglios no fue totalmente demostrado en el análisis final. En general, los resultados del estudio demostraron 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 sin enfermedad			Supervivencia global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p =	Razón de riesgos*	IC 95%	p =
Nº de nódulos 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+	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 sin enfermedad comparado con FAC

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto randomizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), o 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

d



Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se administraron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber randomizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). 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.

La duración de la mediana del seguimiento fue 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). La supervivencia global (OS) también fue mayor en el grupo TAC, cuyos pacientes presentaron una reducción del 24% en el riesgo de muerte frente al grupo FAC (razón de riesgos = 0,76; IC 95% (0,46-1,26), p=0,29). No obstante, la distribución de OS no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC se analizaron de acuerdo a los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva (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%
<b>Total</b>	539	0,68	0,49-0,93
<b>Categoría 1 de edad</b>			
<50 años	260	0,67	0,43-1,05
≥50 años	279	0,67	0,43-1,05
<b>Categoría 2 de edad</b>			
<35 años	42	0,31	0,11-0,89
≥35 años	497	0,73	0,52-1,01
<b>Estado del receptor hormonal</b>			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
<b>Tamaño del tumor</b>			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
<b>Grado histológico</b>			
Grado1 (incluidos grados no valorados)	64	0,79	0,24-2,6
Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Estado menopáusico</b>			
Pre-menopáusico	285	0,64	0,40-1
Post-menopáusico	254	0,72	0,47-1,12

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

El análisis exploratorio de subgrupos de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que cumplen el criterio quimioterápico de St. Gallen 2009 – (población ITT) se llevó a cabo y se presenta a continuación

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

Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Si	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

<sup>a</sup> 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/m<sup>2</sup> administrado cada 3 semanas, los cuales incluyen 326 pacientes con cáncer de mama metastásico que no respondieron a una terapia con agentes alquilantes y 392 que no respondieron a un tratamiento previo con antraciclina.

Se comparó docetaxel con doxorubicina (75 mg/m<sup>2</sup> 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).

Se comparó docetaxel con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m<sup>2</sup> cada 6 semanas y 6 mg/m<sup>2</sup> 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.

Se ha llevado a cabo un ensayo 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/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

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

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

### *Docetaxel en combinación con doxorubicina*

SANDOZ S.A.  
Farm. Van... Barroca Gil  
Directora Técnica Apocerada  
MEX 148... MP 19610

d





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/m<sup>2</sup>) en combinación con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (grupo AT) frente a doxorubicina (de 60 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (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 ensayo, el grupo AT mostró una mayor incidencia en neutropenia grave (90% frente al 68,6%), neutropenia febril (33,3% frente al 10%), infección (8% frente al 2,4%), diarrea (7,5% frente al 1,4%), astenia (8,5% frente al 2,4%) y dolor (2,8% frente al 0%) que el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una incidencia de anemia grave mayor que el grupo AT (15,8% frente al 8,5%) y además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), disminución absoluta de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ≥20% (13,1% frente al 6,1%), disminución absoluta de la FEVI ≥ 30% (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes tóxicas en un paciente del grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 debido a shock séptico y 3 causadas por insuficiencia cardíaca congestiva).

En ambos grupos, la calidad de vida 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/m<sup>2</sup>) con o sin trastuzumab: el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia previa suplementaria basada en una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían como en los que no habían recibido previamente tratamiento suplementario con antraciclinas. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este ensayo pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este ensayo, 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 <sup>1</sup> n = 92	Docetaxel <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> (26,8-ne)	22,1 <sup>2</sup> (17,6-28,9)

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

<sup>1</sup>Set completo de análisis (intención de tratamiento)

<sup>2</sup>Mediana de la supervivencia estimada

*Docetaxel en combinación con capecitabina*

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); p = 0,0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

*Cáncer de pulmón 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 escogieron al azar 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no operable, con un índice de Karnofsky de 70% ó mayor, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (ABC de 6 mg/mL.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas.

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

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastático refractario a hormonas se han estudiado en un ensayo multicéntrico aleatorizado en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS  $\geq 60$  a los siguientes grupos de tratamiento:

-Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 10 ciclos.

-Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas de un ciclo de 6 semanas, durante 5 ciclos.

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

†Prueba de logrank estratificado

\*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.

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un ensayo 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/ m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/ m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/ m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el grupo TCF y 4 semanas para el grupo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el grupo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el grupo 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 grupo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del grupo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

Variable	TCF n = 221	CF n = 224
Mediana del TTP (meses) (IC 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Índice de riesgos (IC 95%)	1,473 (1,189-1,825)	
Valor-p*	0,0004	
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimación a los 2 años (%)	18,4	8,8
Razón de riesgos (IC 95%)	1,293 (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 grupo TCF frente al grupo 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 grupo TCF. Los pacientes tratados con TCF presentaron un mayor tiempo hasta el 5% del deterioro definitivo del estado de salud global en el cuestionario QLQ-C30 (p = 0,0121) y un mayor tiempo hasta el empeoramiento definitivo del índice de Karnofsky (p = 0,0088), en comparación con los pacientes tratados con CF.



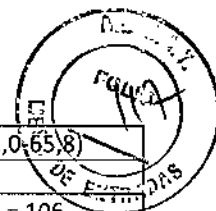
Cáncer de cabeza y cuello

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este ensayo, 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 grupo con docetaxel recibieron 75 mg/ m<sup>2</sup> de docetaxel (T) seguido de 75 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (TPF/RT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/ m<sup>2</sup> 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 local-regional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del grupo 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 grupo TPF frente al grupo 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 grupo TPF frente al grupo PF (mediana de OS: 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) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Razón de riesgos ajustada (IC 95%)	0,70 (0,55-0,89)	
Valor-p*	0,0042	
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razón de riesgos (IC 95%)	0,72 (0,56-0,93)	
Valor-p**	0,0128	
Mejor respuesta global a la quimioterapia (%) (IC 95%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (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 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
(IC 95%)		
Índice de riesgos	0,72	
(IC 95%)	(0,52-0,99)	
Valor-p**	0,0457	

Un índice de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + Cisplatino + 5-FU

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

\*\*Test Logrank

\*\*\*Test Chi-cuadrado

#### Parámetros de calidad de vida

Los pacientes tratados con TPF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud Global de forma significativa, en comparación con los tratados con PF (p = 0,01, según la escala EORTCQLQC30).

#### 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.

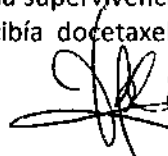
La mediana del tiempo hasta el primer deterioro del estado funcional de la OMS fue significativamente mayor en el grupo TPF frente al PF. El grado de intensidad de dolor mejoró en ambos grupos durante el tratamiento, indicando un manejo adecuado del dolor.

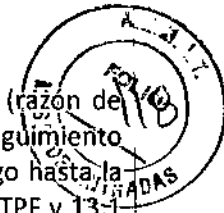
#### Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado, fue evaluada en un ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este ensayo, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no operable, 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 grupo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) por perfusión intravenosa el día 1, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5- fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5- fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT).

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (ABC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 Gy al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de 70-72 Gy). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT.

Todos los pacientes del grupo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del ensayo, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test logrank, p = 0,0058) en el grupo que recibía docetaxel, frente al grupo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses,

  
**SANDOZ S.A.**  
 Farm. Vanina L. Barroca Gil  
 Directora Técnica-Apoosada  
 MN 14854 - MP 18810



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) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p*	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6 - 20,2)
Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p**	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Mejor respuesta global (RC + RP) a la quimioterapia (%) (IC 95%) Valor-p***	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
	0,070	
Mejor respuesta global (RC + RP) al tratamiento en estudio [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%) (IC 95%) Valor-p***	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
	0,209	

Un índice 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 aplicable

### Farmacocinética

Se ha evaluado la farmacocinética de docetaxel en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m<sup>2</sup>, en estudios de fase I.

#### Absorción

El perfil cinético del docetaxel es independiente de la dosis 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 de docetaxel desde el compartimento periférico.

#### Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 microgramos/mL con una correspondiente ABC de 4,6 microgramos/mL.

Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%.



### *Excreción*

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 ter-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*

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético de población con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo estuvieron muy cercanos a los estimados a partir de los estudios de fase I. Las farmacocinéticas de docetaxel no fueron modificadas por la edad o género del paciente.

### *Insuficiencia hepática*

En un pequeño número de pacientes (n=23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada de 1,5 veces por encima del límite superior del rango normal asociado con alteración de la función alcalina (GOT, GPT  $\geq$  fosfatasa  $\geq$  2,5 veces el límite superior del rango normal), el aclaramiento total descendió hasta un 27% de media (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

### *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.

### **Interacciones farmacocinéticas con otras sustancias**

#### *Doxorrubicina*

Cuando es usado en combinación, docetaxel no influencia la depuración de doxorubicina y los niveles plasmáticos de doxorubicinol (un metabolito de doxorubicina). La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no fueron influenciados por su coadministración.

#### *Capecitabina*

El estudio de Fase I que evaluó el efectos de capecitabina en la farmacocinética de docetaxel y viceversa no mostró ningún efecto por la capecitabina en la farmacocinética de docetaxel (Cmax y ABC) y ningún efecto de docetaxel en la farmacocinética de un metabolito relevante de capecitabina, 5'-DFUR.

#### *Cisplatino*

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

#### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no tuvo influencia en la farmacocinética de cada producto medicinal individual.

#### *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. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.



**POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION**

El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

**Dosis recomendada**

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

Para el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona el régimen de premedicación recomendado es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El rango de dosis recomendado es 60-100 mg/m<sup>2</sup> por administración I.V. durante 1 hora cada 3 semanas.

La dosificación sugerida es:

**Cáncer de mama**

- Para el tratamiento suplementario de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> administrado 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (régimen TAC) (ver también "Ajustes de dosis durante el tratamiento").
- En pacientes tratadas por cáncer de mama, se administra docetaxel como infusión durante 1 hora cada tres semanas. La dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia.
- En tratamiento de primera línea, se administra docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).
- En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas junto con la administración semanal de trastuzumab. En el ensayo pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel se administraron inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si se toleró bien la dosis anterior de trastuzumab. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar el prospecto de trastuzumab.
- En combinación con capecitabina administrada oralmente en dosis de 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 veces por día (dentro de los 30 minutos posteriores a una comida) durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Para el cálculo de la dosis de capecitabina según la superficie de área corporal, ver el prospecto de capecitabina.

**Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

- En pacientes tratados por cáncer de pulmón de células no pequeñas, se recomienda administrar docetaxel en infusión de una hora de duración cada tres semanas.
- Para los pacientes naïve a quimioterapia, el régimen de dosificación recomendado es de 75 mg/m<sup>2</sup> inmediatamente seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino a lo largo de 30-60 minutos o de carboplatino (Área bajo la curva – AUC – 6 mg/ml\*min) a lo largo de 30-60 minutos.
- Para el tratamiento después que la quimioterapia previa basada en platino no ha dado resultado, se recomiendan 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel como monoterapia.

**Cáncer de próstata**

- En pacientes con **cáncer de próstata** metastásico hormono-refractario se recomienda administrar 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel cada tres semanas como infusión en una hora. Permanentemente se deben

coadministrar 5 mg –por vía oral- de prednisona o prednisolona dos veces por día en forma continua.

#### *Adenocarcinoma gástrico*

- La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino.
- El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (ver también "Ajustes de dosis durante el tratamiento").

#### *Cáncer de cabeza y cuello*

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se puede emplear factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los ensayos TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del grupo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia
- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no operable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos.

Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

#### **Ajustes de dosis durante el tratamiento**

##### *General*

Docetaxel no se debe administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, neutrófilos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

##### *Terapia adyuvante para cáncer de mama*

En pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, se debe considerar el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m<sup>2</sup> para todos los ciclos posteriores (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS). A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 o 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

### En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue menor de 25.000 células/mm<sup>3</sup>, 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/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

### En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que persista 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/m<sup>2</sup> 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 la ficha técnica de trastuzumab.

### En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia Grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. No se debe tratar de nuevo a los pacientes con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

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

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver las fichas técnicas.

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

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con alteración hepática

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

veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "Propiedades farmacocinéticas"). En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica por encima del límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT superiores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina por encima de 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, el estudio clínico pivotal excluyó a los pacientes con ALT y / o AST > 1,5 x ULN asociado a fosfatasa alcalina > 2,5 x ULN y bilirrubina > 1 x ULN; para estos pacientes, puede no recomendarse la reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada en las demás indicaciones.

Este medicamento contiene etanol (alcohol). El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en poblaciones de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave tratados con docetaxel.

#### *Niños y adolescentes*

La seguridad y eficacia de docetaxel en el carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes a menos de 18 años aún no se han establecido.

No hay un uso relevante de docetaxel en la población pediátrica en indicaciones como el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir los de tipo II y el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado III.

#### *Ancianos*

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en ancianos. En combinación con capecitabina, para pacientes de 60 años de edad o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 75% (consulte el prospecto de capecitabina).

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Docetaxel no debe utilizarse en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

No debe utilizarse docetaxel en mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia (ver "EMBARAZO Y LACTANCIA").

No debe utilizarse docetaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no se dispone de datos al respecto (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

También se aplican las contraindicaciones de otros medicamentos cuando se combinan con docetaxel.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

En cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es oral 8 mg de dexametasona, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Hematología

  
Farm. Vianco L. Barroca Gil  
Directora Técnica Apdo. 00000000  
MN 14854 - MF 19610

17/36



La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados.

Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea mayor o igual a 1.500 células/mm<sup>3</sup> (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

En caso de neutropenia grave (<500 células/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días) durante un ciclo del tratamiento con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), tiene lugar neutropenia febril y/o neutropenia infecciosa en menor medida cuando los pacientes reciben profilaxis primaria con G-CSF. Los pacientes tratados con TCF deben recibir profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o neutropenia infecciosa). Los pacientes tratados con TCF deben ser estrechamente vigilados (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), tiene lugar neutropenia febril y/o neutropenia infecciosa en menor medida cuando los pacientes reciben profilaxis primaria con G-CSF. La profilaxis primaria con G-CSF se debe tener en cuenta en pacientes que están en tratamiento adyuvante con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropeniacomplificada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o neutropenia infecciosa). Aquellos pacientes en tratamiento con TAC deben estar monitorizados de cerca (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o exantema o eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel.

#### **Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido de descamación. Se han notificado síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que condujeron a la interrupción o supresión del tratamiento con docetaxel (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

#### **Retención de líquidos**

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

#### **Trastornos respiratorios**

Han sido notificados síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia y pueden estar asociados a desenlace fatal. Los casos de neumonitis por radiación han sido notificados en pacientes que recibieron radioterapia concomitante.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, los pacientes deben ser estrechamente vigilados, investigados con prontitud y tratados adecuadamente. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El



uso precoz de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición. El beneficio de tratamiento con docetaxel debe ser evaluado cuidadosamente.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) 1,5 veces por encima del límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica 2,5 veces por encima del límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

En pacientes con bilirrubina sérica por encima del límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado. En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, el estudio clínico pivotal excluyó a los pacientes con ALT y / o AST > 1,5 x LSN asociado a fosfatasa alcalina > 2,5 x LSN y bilirrubina > 1 x LSN; para estos pacientes se puede recomendar no reducir la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada en otras indicaciones.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

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

#### **Sistema nervioso**

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

#### **Toxicidad cardíaca**

Se ha descrito fallo cardíaco en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderado a grave y se ha asociado con muerte (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 ejemplo, cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardíaca. Para más detalles, ver la ficha técnica de trastuzumab.

#### **Trastornos oculares**

Ha sido notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con problemas de visión se deben someter a un examen oftalmológico completo y de forma inmediata. En el caso de que EMC sea diagnosticado, el tratamiento con docetaxel se debe interrumpir e iniciar un tratamiento adecuado (ver "REACCIONES ADVERSAS").

#### **Otras**

Deberán tomar medidas anticonceptivas tanto hombres como mujeres durante el tratamiento y al menos tres meses después de finalizar la terapia (ver "EMBARAZO Y LACTANCIA").

El uso concomitante de docetaxel con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) debe evitarse (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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



### *Neutropenia complicada*

Se debe considerar el uso de G-CFS y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección) (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

### *Reacciones gastrointestinales*

Síntomas tempranos como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser valoradas y tratadas de forma inmediata.

### *Insuficiencia cardiaca congestiva*

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento. Los pacientes tratados con régimen TAC para el cáncer de mama con ganglios positivos, el riesgo de CHF ha demostrado ser mayor durante el primer año después del tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES - DATOS CLÍNICOS").

### *Leucemia*

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

### *Pacientes con 4 o más nódulos*

A medida que el beneficio observado en pacientes con 4 o + nódulos no fue estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global (SG), la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + nódulos no se demostró plenamente en el análisis final (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES - DATOS CLÍNICOS").

### **Ancianos**

Hay datos limitados en pacientes mayores de 70 años de edad en tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida.

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

De los 300 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II), 74 tenían al menos 65 años de edad y 4 pacientes tenían al menos 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes.

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

### **Advertencia sobre excipientes**

Este medicamento contiene etanol (alcohol).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas u otras enfermedades que afecten al sistema nervioso central (por ejemplo epilepsia).

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

**Interacciones con otros medicamentos y formas de interacción**

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

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

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no fueron influenciadas por su co-administración. Los datos limitados de un solo estudio no controlado sugieren una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando se combinan con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia. La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

Docetaxel se debe administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, voriconazol o itraconazol). Un estudio de interacción de medicamentos realizado en pacientes que recibieron ketoconazol y docetaxel mostró que el aclaramiento de docetaxel se reduce a la mitad a causa de ketoconazol, probablemente porque el CYP3A4 interviene en el metabolismo de docetaxel como vía metabólica principal (única). Puede aparecer una reducción en la tolerancia de docetaxel, incluso a dosis bajas.

**Embarazo y Lactancia**

No se dispone de información sobre el uso de docetaxel en mujeres embarazadas. Docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, docetaxel no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente indicado. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel de que deben evitar quedarse embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

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

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

Un método eficaz de anticoncepción debe utilizarse durante el tratamiento.

**Fertilidad**

En estudios no clínicos, docetaxel tuvo efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad en el hombre. Por tal motivo, los hombres que inician tratamiento con docetaxel deben ser advertidos de no ser padres durante y hasta 6 meses luego del tratamiento y aconsejarlos sobre la conservación de esperma antes de iniciar el mismo.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

d



**REACCIONES ADVERSAS**

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/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia respectivamente,
- 258 pacientes quienes recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 255 pacientes quienes recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.-406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino,
- 92 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805 respectivamente) quienes recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (los eventos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento son presentados).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes en la parte de fase III del estudio y 79 pacientes en la parte de fase II) quienes recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (los eventos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento son presentados).
- 174 y 251 pacientes de cáncer de cabeza y cuello quienes recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (los eventos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento son presentados).

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) y 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 ( $< 1/10.000$ ).

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 en monoterapia solo son: neutropenia [que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días], anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

En combinación con capecitabina, se presentan las reacciones adversas más frecuentes relacionados con el tratamiento ( $\geq 5\%$ ) notificados en un ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver Ficha técnica de capecitabina).

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

**Trastornos del sistema inmunológico**

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, exantema 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 exantema/eritema generalizado (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").



### Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Los signos neuromotores 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 exantemas, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y hinchazón 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 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

### Listado de reacciones adversas en cáncer de mama: Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Exploraciones complementarias		G3/4 Aumento de bilirrubina sanguínea (< 5%); G3/4 Aumento de la fosfatasa alcalina de la sangre (< 4%); G3/4 AST aumentado (< 3%); G3/4 ALT aumentado (< 2%)	
Desórdenes cardíacos		Arritmia (G3/4: 0.7%)	Fallo cardíaco
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76.4%); Anemia (G3/4: 8.9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0.2%)	
Desórdenes del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4.1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (severa: 0.07%)		
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dísnea (severa: 2.7%)		
Desórdenes gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5.3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náusea (G3/4: 4%); Vómito (G3/4: 3%)	Estreñimiento (severo: 0.2%); Dolor abdominal (severo: 1%); Hemorragia gastrointestinal (severa: 0.3%)	Esofagitis (severa: 0.4%)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacción en la piel (G3/4: 5.9%);		

	Desórdenes en las uñas (severo: 2.6%)		
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (severa: 1.4%)	Artralgia	
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Anorexia		
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5.7%; incluyendo sepsis y neumonía, fatal en 1.7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4.6%)	
Desórdenes vasculares y cardíacos;		Hipotensión Hipertensión Hemorragia Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
Desórdenes generales y Condiciones en el sitio de administración	Retención de líquidos (severa: 6.5%); Astenia (severa: 11.2%); Dolor	Reacción en el lugar de la infusión; Dolor de pecho no cardíaco (severo: 0.4%)	
Desórdenes del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4:5.3%)		

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

#### Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: un caso de alopecia no reversible al final del estudio. El 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1.000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, si se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

#### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Investigaciones		G3/4 Aumento de la bilirrubina (< 2%)
Desórdenes cardíacos		Arritmia (no severa)
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 54.2%); Anemia (G3/4: 10.8%); Trombocitopenia (G4: 1.7%)	Neutropenia febril
Desórdenes del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0.8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2.5%)
Desórdenes gastrointestinales	Náusea (G3/4: 3.3%); Estomatitis (G3/4: 1.7%); Vómito (G3/4: 0.8%); Diarrea (G3/4: 1.7%)	Estreñimiento
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacción en la piel (G3/4: 0.8%)	Desórdenes con las uñas (severos: 0.8%)



Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Anorexia	
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Desórdenes vasculares		Hipotensión
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia (severa: 12.4%); Retención de líquidos (severa: 0.8%); Dolor	
Desórdenes del sistema inmune		Hipersensibilidad (no severa)

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina en el cáncer de mama**

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Investigaciones		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2.5%); Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 2.5%);	Aumento del AST G3/4 (< 1%) Aumento del ALT G3/4 (< 1%)
Desórdenes cardiacos		Falla cardiaca; Arritmia (no severa)	
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91.7%); Anemia (G3/4: 9.4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0.8%)		
Desórdenes del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0.4%),	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0.4%)	
Desórdenes Gastrointestinales	Náusea (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7.8%); Diarrea G3/4: 6.2%); Vómito (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Desórdenes de la piel y del Tejido subcutáneo	Alopecia; Desórdenes de las uñas (severa: 0.4%); Reacción en la piel (no severa)		
Desórdenes músculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia	
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7.8%)		
Desórdenes vasculares			Hipotensión
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia (severa: 8.1%); Retención de líquidos (severa: 1.2%); Dolor	Reacción en el sitio de infusión	
Reacción en el sitio de infusión Desórdenes del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1.2%)	

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino en el cáncer de pulmón no microcítico**

**SANDOZ**

10228



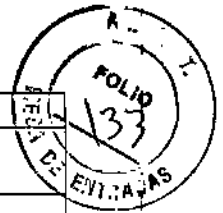
Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Investigaciones		Aumento de la bilirrubina de la Sangre G3/4(2.1%); Aumento de ALT G3/4 (1.3%)	Aumento de AST G3/4 (0.5%); Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre G3/4 (0.3%)
Desórdenes Cardiacos		Arritmia (G3/4: 0.7%)	Falla cardiaca
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51.5%); Anemia (G3/4: 6.9%); Trombocitopenia (G4: 0.5%);	Neutropenia febril	
Desórdenes del sistema Nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3.7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Desórdenes gastrointestinales	Náusea (G3/4: 9.6%); Vómito (G3/4: 7.6%); Diarrea (G3/4: 6.4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Desórdenes en las uñas (severa: 0.7%); Reacción cutánea (G3/4: 0.2%)		
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (severa: 0.5%)		
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5.7%)		
Desórdenes vasculares		Hipotensión (G3/4: 0.7%)	
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia (severa: 9.9%); Retención de líquidos (severa: 0.7%); Fiebre (G3/4: 1.2%)	Reacción en el sitio de la infusión; Dolor	
Desórdenes del sistema inmune	Hipersensibilidad (G3/4: 2.5%)		

**Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab en el cáncer de mama**

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Investigaciones	Aumento de peso	
Desórdenes cardiacos		Falla cardiaca
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluye neutropenia asociada con fiebre y el uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Desórdenes del sistema nervioso	Parestesia; Dolor de cabeza; Disgeusia; Hipoestesia	
Desórdenes de los ojos	Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis; Dolor en la faringe y laringe; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Desórdenes gastrointestinales	Náusea; Diarrea; Vómito; Estreñimiento; Estomatitis;	

SANDOZ S.A.  
 Farm. Variosa - Ruta 100a Cll  
 Dirección Técnica - Apdo. 1000  
 MN 14854 - MP 19810

26/36



	Dispepsia; Dolor abdominal	
Desórdenes de la piel y del sistema subcutáneo	Alopecia; Eritema; Rash; Desórdenes de las uñas	
Desórdenes músculo esqueléticos y del sistema conectivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en las extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Desórdenes vasculares	Linfedema	
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación en las mucosas; Dolor; Enfermedad similar a la gripe; Dolor en el pecho; Escalofríos	Letargo
Desórdenes psiquiátricos	Insomnio	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama por docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab.

*Trastornos cardíacos*

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en el 2,2% de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, comparado con el 0% de los pacientes a los que se les ha dado docetaxel en monoterapia. En el grupo tratado con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparada con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

*Muy frecuente:* La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con capecitabina en cáncer de mama

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Investigaciones		Pérdida de peso; Bilirrubina de la sangre aumentada G3/4 (9%)
Desórdenes de la sangre y del sistema Linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Desórdenes del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareo; Dolor de cabeza (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Desórdenes de los ojos	Aumento del lagrimeo	
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de faringolaringe (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Desórdenes Gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náusea (G3/4: 6%); Vómito (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia;	Dolor abdominal superior; Boca seca
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Desórdenes de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas; Onicosis (G3/4: 1%)
Desórdenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en las extremidades (G3/4: < 1%);

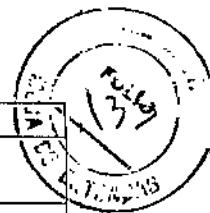
		Dolor de espalda (G3/4: 1%) Deshidratación (G3/4: 2%)
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Apetito reducido;	
Infecciones a infestaciones		Candidiasis orales (G3/4: < 1%)
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargo; Dolor

**Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona en cáncer de próstata**

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Desórdenes Cardiacos		Disminución de la función ventricular izquierda (G3/4: 0.3%)
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4.9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0.6%); Neutropenia febril
Desórdenes del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensorial (G3/4: 1.2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Desórdenes de los Ojos		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0.6%)
Desórdenes respiratorios, torácico y Mediastínico		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0.6%); Tos (G3/4: 0%)
Desórdenes Gastrointestinales	Náusea (G3/4: 2.4%); Diarrea (G3/4: 1.2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0.9%); Vómito (G3/4: 1.2%)	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Desórdenes de las uñas (no severos)	Rash exfoliativo (G3/4: 0.3%)
Desórdenes músculo esqueléticos y del hueso conectivo		Artralgia (G3/4: 0.3%); Mialgia (G3/4: 0.3%)
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0.6%)	
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3.3%)	
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga (G3/4: 3.9%); Retención de líquidos (severa: 0.6%)	
Desórdenes del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0.6%)

**Terapia adyuvante con docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316) y nódulos-negativos (GEICAM 9805).**

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Investigaciones	Aumento de peso (G3/4: 0%) pérdida de peso (G3/4: 0.2%)		
Desórdenes cardiacos		Arritmia (G3/4: 0.2%)	
Desórdenes 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)		
Desórdenes 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%)
Desórdenes de los ojos	Conjuntivitis (G3/4: <0.1%)	Desorden de lagrimeo (G3/4: <0.1%);	



Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Desórdenes Gastrointestinales	Náusea (G3/4: 5.0%); Estomatitis (G3/4: 6.0%); Vómito (G3/4: 4.2%); Diarrea (G3/4: 3.4%); Estreñimiento (G3/4: 0.5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0.4%)	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: <0.1%); Trastornos de la piel (G3/4: 0.6%); Desórdenes de las uñas (G3/4: 0.4%)		
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (G3/4: 0.7%); Artralgia (G3/4: 0.2%)		
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1.5%)		
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2.4%); Infección neutropénica (G3/4: 2.6%)		
Desórdenes vasculares	Vasodilatación (G3/4: 0.5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfoedema (G3/4: 0%)
Desórdenes Generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia (G3/4: 10.0%); Fiebre (G3/4: NA%); Edema periférico (G3/4: 0.2%)		
Desórdenes del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 0.6%)		
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas	Amenorrea (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 cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316) y con nódulos negativos (GEICAM 9805)

*Trastornos del sistema nervioso*

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el tiempo de seguimiento en 10 de los 84 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia en el ensayo con pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316).

*Trastornos cardíacos*

En el estudio TAX316, 26 pacientes (3,5 %) en el grupo TAC y en 17 pacientes (2,3%) en el grupo FAC experimentaron infarto de miocardio congestivo. Todos los pacientes a excepción de un paciente en cada grupo fueron diagnosticados de infarto después de más de 30 días tras el tratamiento. Dos pacientes en el grupo TAC y 4 pacientes en el grupo FAC fallecieron a causa del infarto.

En el estudio GEICAM9805, 3 pacientes (0,6%) en el grupo TAC y 3 pacientes (0,6%) en el grupo FAC desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva durante el período de seguimiento. Un paciente en el brazo TAC murió a causa de la miocardiopatía dilatada.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

En el estudio TAX316, se observó que la alopecia continuaba en el tiempo de seguimiento tras la finalización de la quimioterapia, se notificó en 687 de 744 pacientes y en 645 de 736 pacientes FAC. Al





final del periodo de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba, en 29 de los pacientes (3,9%) y en 16 pacientes (2,2 %).

En el estudio GEICAM9805, la alopecia persistió en el período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) y se observó que continuó en 49 pacientes (9,2%) en el brazo TAC y 35 pacientes (6,7%) en grupo FAC. La alopecia relacionada con el fármaco del estudio se inició o empeoró durante el período de seguimiento en 42 pacientes (7,9%) en el brazo TAC y 30 pacientes (5,8%) en el brazo FAC.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Se observaron casos de amenorrea durante el tiempo de seguimiento del tratamiento en 121 pacientes de los 202 pacientes con amenorrea al final de la quimioterapia en el estudio (TAX 316). En el estudio GEICAM9805, la amenorrea persistió en el período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4%) en el grupo TAC y 5 pacientes (1,0%) en grupo FAC.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

En el estudio TAX316, se observaron casos de edema periférico durante el tiempo de seguimiento del tratamiento en 19 de los 119 pacientes con edema periférico en el grupo TAC y 4 de los 23 pacientes con edema periférico en el grupo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, se observaron casos de linfedema en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia, y no resolvió durante el período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses). La astenia persistió en el período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3%) en el brazo TAC y 4 pacientes (0,8%) en el grupo FAC.

*Leucemia aguda/ síndrome mielodisplásico*  
Tras 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificaron casos de leucemia aguda en 4 de los 744 pacientes TAC y en 1 de los 736 pacientes FAC. Se notificaron casos de síndrome mielodisplásico en 2 de los 744 pacientes TAC y en 1 de los 736 pacientes FAC.

Tras un periodo de seguimiento de 10 años, se dieron casos de leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2 %) que recibieron docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida en el estudio GEICAM 9805. No se diagnosticaron casos de pacientes con síndrome mielodisplásico en otros grupos de tratamiento.

*Complicaciones neutropénicas*

La tabla siguiente muestra la incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril y neutropenia infecciosa disminuyó en aquellos pacientes que recibieron tratamiento primario profiláctico G-CSF, después fue obligatorio en los pacientes del grupo TAC en el estudio GEICAM.

Complicaciones neutropénicas en pacientes en tratamiento TAC con o sin tratamiento profiláctico G-CSF (GEICAM 9805)

	Sin profilaxis primaria de G-CSF (n=111) n (%)	Con profilaxis primaria de G-CSF (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)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para adenocarcinoma gástrico

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy comunes ≥ 10% de los pacientes	Reacciones adversas comunes ≥ 1 a < 10% de los pacientes
Desórdenes cardiacos		Arritmia (G3/4: 1.0%)
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20.9%); Neutropenia (G3/4: 83.2%); Trombocitopenia (G3/4: 8.8%); Neutropenia febril	



Desórdenes del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8.7%)	Mareo (G3/4: 2.3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1.3%)
Desórdenes de los ojos		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Desórdenes del oído y del laberinto		Deterioro de la audición (G3/4: 0%)
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19.7%); Náusea (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23.7%); Vómito (G3/4: 14.3%)	Estreñimiento (G3/4: 1.0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1.0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0.7%)
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4.0%)	Rash con prurito (G3/4: 0.7%); Desórdenes de las uñas (G3/4: 0.7%); Exfoliación de la piel (G3/4: 0%)
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11.7%)	
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11.7%)	
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Letargo (G3/4: 19.0%); Fiebre (G3/4: 2.3%); Retención de líquidos (severa/ con riesgo para la vida: 1%)	
Desórdenes del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1.7%)	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas de DOCETAXEL 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para adenocarcinoma gástrico

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

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para cáncer de cabeza y cuello  
 Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Investigaciones		Aumento de peso	
Desórdenes cardiacos		Isquemia de miocardio (G3/4:1.7%)	Arritmia (G3/4: 0.6%)
Desórdenes de la sangre y desórdenes del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76.3%) Anemia (G3/4: 9.2%); Trombocitopenia (G3/4: 5.2%)	Neutropenia febril	
Desórdenes del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0.6%)	Mareo	
Desórdenes de los ojos		Aumento de lagrimeo; Conjuntivitis	
Desórdenes del oído y laberinto		Deterioro de la audición	
Desórdenes gastrointestinales	Náusea (G3/4: 0.6%); Estomatitis (G3/4: 4.0%); Diarrea (G3/4: 2.9%); Vómito (G3/4: 0.6%)	Estreñimiento; Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0.6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0.6%)	
Desórdenes de la piel y	Alopecia (G3/4: 10.9%)	Rash con prurito; xerosis;	



del tejido subcutáneo		exfoliación de la piel (G3/4: 0.6%)	
Desórdenes del tejido músculoesquelético y conectivo		Mialgia (G3/4: 0.6%)	
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Anorexia (G3/4: 0.6%)		
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6.3%); Infección neutropénica		
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incl. Quistes y pólipos)		Dolor cancerígeno (G3/4: 0.6%)	
Desórdenes vasculares		Desorden venoso (G3/4: 0.6%)	
Desórdenes generales y condiciones en los sitios de administración	Letargo (G3/4: 3.4%); Pirexia (G3/4: 0.6%); Retención de líquidos; Edema		
Desórdenes del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no severa)	

**Terapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)**

Sistema de clasificación de órganos MedRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Investigaciones	Pérdida de peso		Aumento de peso
Desórdenes cardiacos		Arritmia (G3/4: 2.0%)	Isquemia miocárdica
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83.5%); Anemia (G3/4: 12.4%); Trombocitopenia (G3/4: 4.0%); Neutropenia febril		
Desórdenes del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0.4%); neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1.2%)	Mareo (G3/4: 2.0%); Neuropatía Motora periférica (G3/4: 0.4%)	
Desórdenes de los ojos		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Desórdenes del oído y del Laberinto	Deterioro de la audición (G3/4: 1.2%)		
Desórdenes gastrointestinales	Náusea (G3/4: 13.9%); Estomatitis (G3/4: 20.7%); Vómito (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%)	
Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4.0%); Rash con prurito	xerosis, Descamación	
Desórdenes óseos, del tejido músculo-esquelético, conectivo		Mialgia (G3/4: 0.4%)	
Desórdenes del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12.0%)		
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3.6%)	Infección neutropénica	



Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y pólipos)		Dolor cancerígeno (G3/4: 1.2%)	
Desórdenes vasculares			Desorden venoso
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Letargo (G3/4: 4.0%); Pirexia (G3/4: 3.6%); Retención de líquidos (G3/4: 1.2); Edema (G3/4: 1.2%)		
Desórdenes del sistema inmunológico			Hipersensibilidad

**Experiencia post-comercialización**
*Trastornos cardiacos*

Se han notificado casos raros de infarto de miocardio.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Se ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

*Trastornos del sistema nervioso*

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

*Trastornos oculares*

Se han notificado casos muy raros de trastornos visuales transitorios (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que aparecieron normalmente durante la perfusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la perfusión. Se han notificado con rara frecuencia casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, como la obstrucción del conducto lagrimal, que trae como consecuencia un lagrimeo excesivo. Han sido notificados casos de edema macular cistoide en pacientes tratados con docetaxel.

*Trastornos del oído y del laberinto*

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

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

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

*Trastornos gastrointestinales*

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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



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

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

*Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

*Trastornos del sistema inmunológico*

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

*Trastornos hepatobiliares*

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

*Trastornos renales y urinarios*

Se ha reportado insuficiencia renal y fallo renal. En aproximadamente el 20% de estos casos no había factores de riesgo para insuficiencia renal aguda tales como administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos y trastornos gastrointestinales.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Se han notificado casos de hiponatremia, en su mayoría asociados con deshidratación, vómitos y neumonía.

## **SOBREDOSIFICACION**

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

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

***Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247***

***Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777***

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACION Y OTRAS MANIPULACIONES**

### **Inspección antes del uso**

Al igual que otros productos parenterales, docetaxel concentrado para solución para perfusión debe inspeccionarse antes del uso para observar si tiene partículas o decoloración, cuando la solución y el envase lo permita; se deben desechar las soluciones donde se observe la formación de un precipitado.

### **Preparación de la solución para perfusión**

Debe diluirse antes del uso.



Las soluciones para perfusión se tienen que preparar con cloruro sódico al 0,9% o con glucosa al 5% y se administran en perfusión intravenosa.

La solución para perfusión se puede preparar como máximo 4 horas antes del uso.

El volumen necesario se puede extraer directamente del vial.

Puede ser necesaria la utilización de más de un vial para obtener la dosis necesaria para el paciente. Según la dosis que necesite el paciente, expresada en mg, extraer de forma aséptica el correspondiente volumen que contenga 10 mg/mL de docetaxel del número de viales adecuado, utilizando jeringas graduadas provistas de aguja. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 mL de concentrado para solución para perfusión de docetaxel.

Inyectar el volumen necesario en una bolsa o botella de perfusión de 250 mL que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico al 0,9%.

Si se requiere una dosis de más de 200 mg de docetaxel, utilizar un mayor volumen de vehículo de perfusión, de manera que no se obtenga una concentración superior a 0,74 mg/mL de docetaxel.

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

La solución para perfusión de docetaxel debe utilizarse dentro de un periodo de 4 horas y se debe administrar de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) y en condiciones normales de luz.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

No se recomienda el contacto del concentrado docetaxel con equipos o utensilios de PVC plastificado utilizados para preparar las soluciones para perfusión. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que pueden filtrarse de los equipos o bolsas de perfusión de PVC, la dilución para perfusión final de docetaxel se debe almacenar en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de equipos de administración revestidos con polietileno.

*pH y osmolaridad de la solución reconstituida*

0,3 mg/mL en glucosa al 5%: pH ≈ 3,6; 517 mOsm/Kg

0,74 mg/mL en NaCl al 0,9%: pH ≈ 3,3 – 3,6; 849 mOsm/Kg

*Directrices para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:*

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manipuladas por mujeres embarazadas. Sólo personal especializado debe diluir el medicamento, que se debe realizar en un área reservada para este fin. La superficie de trabajo debe cubrirse con plástico desechable y papel absorbente.

Se debe llevar ropa, mascarilla y guantes de protección adecuados. Se debe tomar medidas de precaución para evitar que el medicamento entre de forma accidental en contacto con la piel y mucosas; el área afectada debe lavarse minuciosamente con agua y jabón. Si accidentalmente el producto entra en contacto con los ojos, debe lavárselos inmediatamente con abundante cantidad de agua.

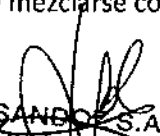
Utilizar accesorios Luer-lock para todos los equipos y jeringas. Se recomiendan agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Esto último también puede reducirse mediante el uso de una aguja de ventilación.

Debe desecharse cualquier contenido no utilizado. Se debe tener precaución y cuidado adecuados en la eliminación de los dispositivos utilizados para diluir el docetaxel. Cualquier porción de producto sin utilizar o materiales contaminados se deben depositar en una bolsa de residuos de alto riesgo. Los objetos punzantes (agujas, jeringas, viales, etc) se deben depositar en un contenedor rígido adecuado. El personal encargado de recoger y eliminar estos desechos debe ser consciente del riesgo que conllevan. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar aplicables a los agentes citotóxicos. Cualquier exceso de solución se debe tirar directamente por el desagüe con abundante cantidad de agua. El medicamento es para un solo uso.

### **Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **Administración**

  
SANDOZ S.A.  
Farm. Vianca Barrasa Gil  
Directora Técnica Apoderada  
MN 14854 - MP 19610



Docetaxel Sandoz es solo para administración por vía intravenosa.

**PRESENTACION**

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 viales, siendo las dos últimas presentaciones de uso exclusivo hospitalario.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente, por debajo de los 25°C y en su envase original para protegerlo de la luz.

*Mantener fuera del alcance de los niños*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 46.585

**Elaborado en:**

**EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG**

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

**Importado por:**

**Sandoz S. A.**

Domingo de Acassuso 3780


Olivos (C.P. B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

**Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: 0800 - 555- 2246 (OPCION 2)**

**Directora Técnica:** Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Fecha de última revisión: septiembre de 2014 (CDS 07/2014). Aprobado por Disposición N° XXXX/XX



**SANDOZ S.A.**  
Farm. Vanina L. Barroca Gil  
Directora Técnica-Apoerada  
MN 14854 - MP 19610