



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5392

BUENOS AIRES, 02 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000934-11-1 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 autorización para importar las nuevas concentraciones de 20mg/2ml y 80mg/8ml para la forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA CONCENTRADA, para la especialidad medicinal denominada: DOCETAXEL SANDOZ / DOCETAXEL, inscripta bajo el Certificado N° 46.585.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5392

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de AUSTRIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 202 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **5392**

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma SANDOZ S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 20mg/2ml y 80mg/8ml, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE ENDOVENOSA CONCENTRADA para la especialidad medicinal denominada: DOCETAXEL SANDOZ / DOCETAXEL; inscripta bajo el Certificado N° 46.585.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 195 a 200 y prospectos de fojas 142 a 194, a desglosar fojas 195 a 196 y de fojas 142 a 159.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.585 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente

57



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5392

Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados.
Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-000934-11-1

DISPOSICION N°: 5392

m.b.


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.3.9.2**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.585 la nueva concentración, solicitadas por la firma SANDOZ S.A.; para la especialidad medicinal denominada SANDOZ / DOCETAXEL, otorgada según Disposición N° 5680/97, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-011.047-96-7.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: DOCETAXEL SANDOZ

57 Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE ENDOVENOSA
CONCENTRADA.

Clasificación ATC: L01CD02.

Indicaciones: Cáncer de mama: en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida, tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos (nódulo - positivo) pasible de tratamiento quirúrgico. Utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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: esta indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa. 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 caboplatino, es una opción de tratamiento a la terapia combinada con cisplatino. Cáncer de ovario: tratamiento del carcinoma de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsiguiente. Cáncer de próstata: en combinación con prednisona o prednisolona esta indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

hormono-refractarios. Cáncer gástrico en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el tratamiento del 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 irresecable.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: 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.

Envases/s Primario/s: viales de vidrio incoloro de resistencia hidrolítica tipo I, cerrados con tapones de goma halobutilo cubiertos con fluoropolímero.

Origen del producto: sintético

Presentación: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 viales, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 viales, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de Conservación: a temperatura ambiente, por debajo de los 25° C



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Nombre Comercial: DOCETAXEL SANDOZ

Forma Farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE ENDOVENOSA
CONCENTRADA.

Clasificación ATC: L01CD02.

Indicaciones: Cáncer de mama: en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida, tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos (nódulo - positivo) pasible de tratamiento quirúrgico. Utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático 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 doxorubicina, tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastático cuando no se ha administrado previamente terapia citotóxica para esta condición. En combinación con trastuzumab, tratamiento de cáncer de mama metastático 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 metastático después de la falla de quimioterapia citotóxica. La quimioterapia previa deberá haber incluido



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

una antraciclina. Cáncer de pulmón no microcítico: esta indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o locamente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa. 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 caboplatino, es una opción de tratamiento a la terapia combinada con cisplatino. Cáncer de ovario: tratamiento del carcinoma de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsiguiente. Cáncer de próstata: en combinación con prednisona o prednisolona esta indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractarios. Cáncer gástrico en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el tratamiento del 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 irresecable.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: DOCETAXEL 80,0 mg.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Excipientes: Ácido cítrico anhidro 32,0 mg, macrogol 300 5184,0 mg, polisorbato 80:640,0 mg, etanol 96% 2207,2 mg.

Envases/s Primario/s: viales de vidrio incoloro de resistencia hidrolítica tipo I, cerrados con tapones de goma halobutilo cubiertos con fluoropolímero.

Origen del producto: sintético

Presentación: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 viales, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 viales, siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de Conservación: a temperatura ambiente, por debajo de los 25° C

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: Austria.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: EBEWE PHARMA Ges.m.b.H Nfg.KG.

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Mondseestrasse 11 – Unterach am Attersee.

Nombre o razón social del establecimiento acondicionador: SANDOZ S.A.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Domicilio del establecimiento acondicionador: Crámer Nº 4130 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad: SANDOZ S.A.

Domicilio del establecimiento de control de calidad: Crámer Nº 4130 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Proyecto de Rótulos de fojas 195 a 200 y prospectos de fojas 142 a 194 a desglosar de fojas 195 a 196 y de fojas 142 a 159 que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 46.585.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a SANDOZ S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 46.585, en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....⁰² AGO 2011 días, del mes.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000934-11-1

DISPOSICION Nº

5 3 9 2

m.b.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5392



PROYECTO DE PROSPECTO

Sandoz

DOCETAXEL SANDOZ®

Docetaxel

Solución inyectable endovenosa concentrada

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

FORMULA

Cada Frasco Ampolla de la solución concentrada de 20 mg/2 mL 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 la solución concentrada de 80 mg/8 mL 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.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico. Código ATC: L01CD02.

INDICACIONES

Cáncer de mama

- En combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida, tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos (nódulo-positivo) pasible de tratamiento quirúrgico.
- 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.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

5392

ORIGINAL



- 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 ovario

Tratamiento del carcinoma de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsiguiente.

Cáncer de próstata

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

Cáncer 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 irresecable.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Datos preclínicos

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 monoterapia

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

Se comparó docetaxel con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes alquilantes.

Sin afectar al tiempo de supervivencia total (docetaxel 15 meses frente a doxorubicina 14 meses, p = 0,38) ni al tiempo hasta la progresión (docetaxel 27 semanas frente a doxorubicina

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

5392



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 cardiaca (tres insuficiencias cardiacas congestivas mortales).

Se comparó docetaxel con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con antraciclinas. Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (33% frente a 12%, $p < 0,0001$), prolongó el tiempo hasta la progresión (19 semanas frente a 11 semanas, $p = 0,0004$) y prolongó la supervivencia total (11 meses frente a 9 meses, $p = 0,01$).

A lo largo de estos estudios fase III, el perfil de seguridad de docetaxel se correspondió con el perfil de seguridad observado en los estudios en fase II (ver sección 4.8).

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/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

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

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

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

En un estudio en fase III, se 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/m² de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (ABC de 6 mg/mL.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m² de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m² de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas.



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 (estadio de la enfermedad y área de tratamiento), basado en la población de pacientes evaluables.

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de Karnofsky. Los resultados de estos criterios de valoración 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 metastásico refractario a hormonas se han estudiado en un ensayo multicéntrico aleatorizado en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS ≥ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

5392

ORIGINAL



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 (17.0-21.2)	17.4 (15.7-19.0)	16.5 (14.4-18.6)
IC 95%	0.761 (0.619-0.936)	0.912 (0.747-1.113)	--
Índice de riesgos IC 95%	0.0094	0.3624	--
valor-p*			
Número de pacientes	291	282	300
Tasa de respuesta PSA** (%)	45.4 (39.5-51.3)	47.9 (41.9-53.9)	31.7 (26.4-37.3)
IC 95%	0.0005	<0.0001	--
valor-p*			
Número de pacientes	153	154	157
Tasa de respuesta del dolor (%)	34.6 (27.1-42.7)	31.2 (24.0-39.1)	21.7 (15.5-28.9)
IC 95%	0.0107	0.0798	--
valor-p*			
Número de pacientes	141	134	137
Tasa de respuesta al tumor (%)	12.1 (7.2-18.6)	8.2 (4.2-14.2)	6.6 (3.0-12.1)
IC 95%	0.1112	0.5853	--
valor-p*			

†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.

Farmacocinética

Se ha evaluado la farmacocinética de docetaxel en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I.

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

Absorción

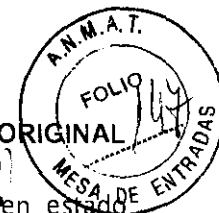
Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 microgramos/mL con una correspondiente ABC de 4,6 microgramos/mL.

Distribución

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.

Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 96%.



Excreción

Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%.

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.

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"). 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

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.

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

El rango de dosis recomendado es 60-100 mg/m² por administración I.V. durante 1 hora cada 3 semanas.

La dosificación sugerida es:

Cáncer de mama

- 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/m² en monoterapia.
- En tratamiento de primera línea, se administra docetaxel 75 mg/m² en terapia combinada con doxorrubicina (50 mg/m²).
- En segunda línea en pacientes tratados por cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, se administra como infusión durante 1 hora cada 3 semanas.
- En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m² cada 3 semanas junto con la administración semanal de trastuzumab.
- En combinación con capecitabina administrada oralmente en dosis de 1250 mg/m² 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/m² cada 3 semanas.
- En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con ganglios axilares comprometidos pasible de tratamiento quirúrgico, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² administrada 1 hora después de 50 mg/m² de doxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida cada tres semanas durante 6 ciclos. Como profilaxis se puede usar G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, *Growth Colony Stimulating Factor*) para mitigar el riesgo de neutropenia febril (ver también más adelante "Ajuste de dosis durante el tratamiento").



Cáncer de pulmón

- 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/m² inmediatamente seguido de 75 mg/m² 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 no ha dado resultado, se recomiendan 75 mg/m² de docetaxel como monoterapia.

Cáncer de ovario

- En pacientes con **cáncer de ovario** metastásico se recomienda el tratamiento con docetaxel 100 mg/m² como monodroga o 75 mg/m² en combinación con platino.

Cáncer de próstata

- En pacientes con **cáncer de próstata** metastásico hormono-refractario se recomienda administrar 75 mg/m² de docetaxel cada tres semanas como infusión en una hora. Permanentemente se deben coadministrar 5 mg –por vía oral- de prednisona dos veces por día en forma continua.

Cáncer gástrico

- En pacientes con **cáncer gástrico** avanzado se recomienda administrar 75 mg/m² de docetaxel en infusión endovenosa de una hora.

Cáncer de cabeza y cuello

- En pacientes con **cáncer de cabeza y cuello** avanzado irresecable se recomienda administrar 75 mg/m² de docetaxel en infusión endovenosa de una hora en esquemas con platino y fluoropirimidinas.

Esquema de Pre medicación:

Todos los pacientes deben ser premedicados con corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg al día (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 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").

Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas. Ver "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones" para más detalles sobre la preparación de la solución para perfusión.

Se debe tener cuidado cuando se administre la perfusión para evitar la extravasación.

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/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ 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/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

En combinación con cisplatino

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio German Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926



ORIGINAL

5392

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue menor de 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

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

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

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

No se recomienda el uso de docetaxel en niños debido a los insuficientes datos disponibles sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en ancianos.

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/mm³.

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.

SANDOZ S.A.
Fam. Sergio German Shroma
Co-Director Técnico
Matrícula 75.928

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

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/mm³ (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

En caso de neutropenia grave (<500 células/mm³ 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").

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.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) 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 de 75 mg/m² 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. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada.

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").

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").

Ancianos

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.

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

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, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial riesgo de interacción significativa.

5392



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 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, inhibidores de la proteasa como ritonavir, antifúngicos azólicos como ketoconazol 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. 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.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Este medicamento contiene etanol (alcohol).

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

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/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia respectivamente,

-406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino,

-332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) y los términos COSTART. Las frecuencias

5392

ORIGINAL



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

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

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 neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por 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").

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").

Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

5392

ORIGINAL



Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas poco frecuentes $\geq 0,1$ a $< 1\%$ de los pacientes
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 ($< 5\%$): Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 ($< 4\%$): Aumento de AST G3/4 ($< 3\%$): Aumento de ALT G3/4 ($< 2\%$)	
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardiaca
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%): Anemia (G3/4: 8,9%): Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%): Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%): Disgeusia grave: 0,07%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%): Diarrea (G3/4: 4%): Náuseas (G3/4: 4%):	Estreñimiento (grave: 0,2%): Dolor abdominal (grave: 1%):	Esofagitis (grave: 0,4%)
	Vómitos (G3/4: 3%)	Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia: Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%): Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%: incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos vasculares		Hipotensión: Hipertensión: Hemorragia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%): Astenia (grave: 11,2%): Dolor	Reacción en la zona de perfusión: Dolor torácico no cardiaco (grave: 0,4%)	
Trastornos 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/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1.000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, si se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Docetaxel 75 mg/m² en monoterapia

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

5392

ORIGINAL



Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas poco frecuentes $\geq 0,1$ a $< 1\%$ de los pacientes
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2.1%); Aumento de ALT G3/4 (1.3%)	Aumento de AST G3/4 (0.5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0.3%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0.7%)	Insuficiencia cardiaca
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51.5%); Anemia (G3/4: 6.9%); Trombocitopenia (G4: 0.5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3.7%);		
	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9.6%); Vómitos (G3/4: 7.6%); Diarrea (G3/4: 6.4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0.7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0.2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0.5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5.7%)		
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0.7%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9.9%); Retención de líquidos (grave: 0.7%); Fiebre (G3/4: 1.2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2.5%)		

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

AS - 15 -

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes
Trastornos cardíacos		Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0.3%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4.9%)	Trombocitopenia: (G3/4: 0.6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1.2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0.6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0.6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2.4%); Diarrea (G3/4: 1.2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0.9%); Vómitos (G3/4: 1.2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Exantema exfoliativo (G3/4: 0.3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0.3%); Mialgia (G3/4: 0.3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0.6%)	
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3.3%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3.9%); Retención de líquidos (grave 0.6%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0.6%)

Experiencia post-comercialización

Trastornos cardíacos

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

5392

ORIGINA



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.

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, necrosis epidérmica tóxica. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos efectos. Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico.

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.

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.

392



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

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.

Mantener fuera del alcance de los niños

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

Elaborado en:

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130

C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.

Tel: 4704-2400

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Última revisión:

- 18 -

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

5392

ORIGINAL



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

DOCETAXEL SANDOZ®

DOCETAXEL 20 mg/2 mL
Solución inyectable endovenosa concentrada
Venta bajo receta archivada
Industria Austríaca

FÓRMULA

Cada Frasco Ampolla de la solución concentrada contiene:

Docetaxel.....20,0 mg

Excipientes: Ácido cítrico anhidro; Macrogol 300; Polisorbato 80; Etanol 96%..... c.s.p. 2 mL

Posología: Según prescripción médica.

Conservar a temperatura ambiente, por debajo de los 25°C.

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

Conteniendo: 1 frasco ampolla.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:

EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
Mondseestrasse 11
AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

SANDOZ S.A.
Crámer 4130
C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.
Tel: 4704-2400

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

NOTA: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 Frascos Ampolla (siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario) sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926

5392

ORIGINAL



PROYECTO DE ROTULO O ETIQUETA

DOCETAXEL SANDOZ®

DOCETAXEL 80 mg/8 mL

Solución inyectable endovenosa concentrada

Venta bajo receta archivada

Industria Austríaca

FÓRMULA

Cada Frasco Ampolla de la solución concentrada contiene:

Docetaxel.....80,0 mg

Excipientes: Ácido cítrico anhidro; Macrogol 300; Polisorbato 80; Etanol 96%.....c.s.p. 8 mL

Posología: Según prescripción médica.

Conservar a temperatura ambiente, por debajo de los 25°C.

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

Conteniendo: 1 frasco ampolla.

Lote Nro.

Fecha de vencimiento

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado en:

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

Mondseestrasse 11

AT 4866 Unterach am Attersee, Austria

Importado por:

SANDOZ S.A.

Crámer 4130

C1429AJZ - Buenos Aires - Argentina.

Tel: 4704-2400

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

NOTA: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 2, 3, 4, 5, 6, 10 y 20 Frascos Ampolla (siendo los dos últimos para uso exclusivo hospitalario) sólo se diferenciarán en la indicación de su contenido.

SANDOZ S.A.
Farm. Sergio Germán Shiroma
Co-Director Técnico
Matrícula 15.926