



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-223-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 11 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000260-17-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000260-17-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TAXESPIRA y nombre/s genérico/s DOCETAXEL, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma PFIZER SRL.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 31/08/2017 13:32:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 31/08/2017 13:32:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 31/08/2017 13:32:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 31/08/2017 13:32:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF - 31/08/2017 13:32:10 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000260-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.11 17:12:03 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117664  
Date: 2018.01.11 17:12:09 -0300'

## PROYECTO DE PROSPECTO

### TAXESPIRA DOCETAXEL

#### Solución inyectable concentrada para perfusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria India

#### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de Taxespira de 20 mg/2 ml contiene: Docetaxel anhidro 20 mg. Excipientes: Etanol anhidro 0,46 ml, ácido cítrico anhidro 8 mg, polisorbato 80 520 mg, polietilenglicol 300 c.s.p. 2,0 ml.

Cada frasco ampolla de Taxespira de 80 mg/8 ml contiene: Docetaxel anhidro 80 mg. Excipientes: Etanol anhidro 1,84 ml, ácido cítrico anhidro 32 mg, polisorbato 80 2,08 g, polietilenglicol 300 c.s.p. 8,0 ml.

El contenido de etanol anhidro en ambas presentaciones es de 18,25% (p/v).

#### ACCION TERAPEUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01CD02.

#### INDICACIONES

##### Cáncer de mama

Taxespira en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos.

La eficacia de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) se basa en una mejor supervivencia sin enfermedad y una mejor supervivencia general en comparación con la combinación de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC). Sin embargo, no se ha demostrado del todo el beneficio positivo de TAC en pacientes con 4 ganglios o más, puesto que las diferencias en la supervivencia sin enfermedad (*disease-free survival*, DFS) y la supervivencia general (*overall survival*, OS) entre TAC y FAC no fueron significativas desde el punto de vista estadístico en el estrato de 4 ganglios o más.

Taxespira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Taxespira en combinación con doxorubicina como primera línea de tratamiento debe reservarse para pacientes con enfermedad potencialmente mortal (como enfermedad metastásica visceral o pulmonar).

Taxespira en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tras la ineficacia de la quimioterapia anterior con antraciclinas.

##### Cáncer de pulmón amicrocítico

Taxespira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón amicrocítico localmente avanzado o metastásico, como monoterapia o en combinación con derivados de platino.

##### Cáncer de ovario

Taxespira está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras la ineficacia de la primera línea de quimioterapia o una línea posterior.

##### Cáncer de próstata

Taxespira en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente del andrógeno (resistente a las hormonas).

##### Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

Taxespira está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso recidivante y/o metastásico de cabeza y cuello tras la ineficacia de un régimen quimioterapéutico anterior.

Taxespira se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

## PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

### Mecanismo de Acción

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa al alterar la red microtubular de las células, que es fundamental para las funciones vitales de mitosis e interfase celular. Docetaxel estimula el ensamblaje de tubulina en microtúbulos estables y, al mismo tiempo, inhibe su desintegración. Docetaxel se une a la tubulina libre y así disminuye la concentración intracelular crítica de tubulina. La polimerización estimulada de los microtúbulos conduce a la producción de grupos de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de los microtúbulos, lo que provoca la inhibición de la mitosis en las células. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera la cantidad de protofilamentos en los microtúbulos unidos; en este sentido, difiere de otros venenos del huso.

Se demostró que docetaxel es citotóxico *in vitro* contra varias líneas celulares tumorales humanas y murinas, y contra células tumorales humanas recién extraídas en ensayos clonogénicos.

Asimismo, se demostró que docetaxel es activo en varias líneas celulares que sobreexpresan la glucoproteína P, que es codificada por el gen de resistencia a múltiples fármacos.

### PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Con dosis de 70-115 mg/m<sup>2</sup>, el perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y coincide con un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas de las fases  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de 4 min, 36 min y 11,1 hs, respectivamente.

La unión a proteínas de docetaxel es mayor del 95% respecto de la glucoproteína ácida  $\alpha_1$ , la albúmina y las lipoproteínas, con una afinidad alta de unión a la glucoproteína ácida  $\alpha_1$ . La dexametasona no afecta la unión a proteínas de docetaxel.

Sobre la base de los estudios *in vitro*, la subfamilia de isoenzimas del citocromo P450-3A parece participar en el metabolismo oxidativo de docetaxel del grupo éster tert-butílico.

Los valores medios del clearance corporal total y del volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente.

Un estudio en pacientes con cáncer que recibieron <sup>14</sup>C-docetaxel reveló que docetaxel se eliminó en la orina y las heces en el término de siete días. La excreción urinaria y fecal representó alrededor del 6 y 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. Alrededor del 80% de la radioactividad recuperada en las heces se excreta durante las primeras 48 hs como un metabolito inactivo principal y 3 metabolitos inactivos menores, y el 2,7% como fármaco intacto.

Se llevó a cabo un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes que recibían docetaxel. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo fueron muy cercanos a los estimados a partir de los estudios de fase I. La farmacocinética de docetaxel no se vio alterada por la edad ni el sexo del paciente, pero sí por la insuficiencia hepática. En un estudio en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática (debido a neoplasias malignas), se observó una disminución del clearance (del 47% en promedio) de docetaxel en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina >LSN o valores de ALT/AST >1,5, pero  $\leq 5$ , x LSN concomitantemente con fosfatasa alcalina >2,5, pero  $\leq 5$ , x LSN) en comparación con sujetos con función hepática normal. En este estudio no se midió el docetaxel libre en suero.

Se evaluó el efecto de la administración diaria de prednisona por vía oral en la farmacocinética de docetaxel administrado con dexametasona como premedicación antes de la infusión en 42 pacientes tratados por cáncer de próstata. No se observaron efectos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Dosis recomendada

**Cáncer de mama metastásico, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de ovario y carcinoma escamoso de cabeza y cuello:** la dosis recomendada de Taxespira es de 100 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión durante una hora cada 3 semanas. Cuando se usa en combinación, Taxespira se administra con la dosis recomendada de 75 mg/m<sup>2</sup>.

**Cáncer de próstata:** La dosis recomendada de Taxespira es de 75 mg/m<sup>2</sup> administrados como infusión durante una hora cada 3 semanas. El tratamiento concomitante con prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día se administra de manera continua.

**Tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama operable con ganglios positivos:** La dosis de Taxespira es de 75 mg/m<sup>2</sup> administrados durante 1 h después de doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos (ver también Ajuste de dosis).

### **Premedicación**

**Régimen de premedicación (ver a continuación en caso de cáncer de próstata):** A fin de reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos, todos los pacientes deben recibir tratamiento previo con corticoesteroides orales. La premedicación recomendada debe consistir exclusivamente en corticoesteroides orales, como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg dos veces al día [BID]), durante 3 días a partir de un día antes de cada administración de Taxespira. No se ha demostrado que los antihistamínicos sean de utilidad para controlar la retención de líquidos.

**Régimen de premedicación en caso de cáncer de próstata:** En el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es dexametasona oral 8 mg 12 hs, 3 hs y 1 h antes de la infusión de Taxespira.

### **Otras consideraciones sobre la dosis**

**Profilaxis antibiótica:** A fin de reducir la incidencia de neutropenia febril e infecciones, se recomienda la profilaxis antibiótica en pacientes tratados por cáncer de cabeza y cuello. El tratamiento debe consistir en antibióticos orales de fluoroquinolona, o antibióticos orales o intravenosos equivalentes, durante 10 días a partir del día 5 de cada ciclo de administración de Taxespira.

**Uso profiláctico del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF):** G-CSF se puede utilizar como profilaxis para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas. Ver la sección Ajuste de dosis. Además de G-CSF, la profilaxis antibiótica puede ofrecer un beneficio adicional.

**Pacientes geriátricos:** Sobre la base de los datos de farmacocinética poblacional, no hay instrucciones especiales para el uso en personas de edad avanzada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

### **Ajuste de dosis**

**Pacientes con neutropenia, reacciones cutáneas o neuropatía periférica:** La monitorización atenta de los recuentos de neutrófilos constituye una parte fundamental del tratamiento con Taxespira. Taxespira no se debe administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1500 células/mm<sup>3</sup>. En los pacientes que presenten neutropenia febril, neutropenia grave (neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana), reacciones cutáneas graves o acumuladas, o signos y/o síntomas neurosensoriales graves durante el tratamiento con Taxespira, se debe reducir la dosis de Taxespira de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup>. Cuando Taxespira se administre de manera combinada, la dosis de Taxespira se debe reducir de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa presentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, se debe discontinuar el tratamiento. De manera alternativa, se puede emplear G-CSF como profilaxis en pacientes con casos previos de neutropenia febril o infección grave a fin de mantener la intensidad de la dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los pacientes que reciban tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama y presenten neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos posteriores. En los pacientes que continúen presentando esta reacción, se debe mantener el G-CSF y reducir la dosis de Taxespira a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si no se utiliza G-CSF, la dosis de Taxespira se debe reducir de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes que presenten estomatitis de grado 3 o 4 deben tener una disminución de la dosis de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Taxespira no se debe utilizar en pacientes con bilirrubina sérica >LSN. Taxespira tampoco se debe usar en pacientes con valores de ALT y/o AST >1,5 x LSN concomitantemente con fosfatasa alcalina >2,5 x LSN.

Se debe tener en cuenta la cantidad de etanol en Taxespira cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4:** Si no se puede evitar la administración sistémica de un inhibidor potente del CYP3A4, se debe considerar una reducción de la dosis de Taxespira, y se recomienda una monitorización atenta para identificar toxicidades (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Generales e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

### **Taxespira combinado con capecitabina**

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para el tratamiento combinado con capecitabina**

	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
1.ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta la resolución al grado	Grado 3 al momento de administrar el tratamiento con Taxespira:	Discontinuar el tratamiento con

	0-1, luego continuar con las mismas dosis, con profilaxis de ser posible.	interrumpir el tratamiento y demorarlo durante un máximo de 2 semanas hasta el grado 0-1 y luego continuar con el 75% de la dosis original de capecitabina y con 55 mg/m <sup>2</sup> de Taxespira, con profilaxis de ser posible. Si no hay recuperación al grado 0-1 dentro de las 2 semanas de demora, el paciente interrumpirá el tratamiento con Taxespira, pero podrá reiniciar la capecitabina con el 75% de la dosis original al alcanzar el grado 0-1. Grado 3 entre ciclos con recuperación al grado 0-1 al momento de administrar el siguiente tratamiento: continuar con el 75% de la dosis original de capecitabina y con 55 mg/m <sup>2</sup> de Taxespira, con profilaxis de ser posible.	capecitabina y Taxespira, salvo que el médico a cargo del tratamiento considere que lo mejor para el paciente es continuar con la capecitabina como monoterapia con el 50% de la dosis original.
2.ª aparición de la misma toxicidad	Interrumpir el tratamiento hasta la resolución al grado 0-1, luego continuar con el 75% de la dosis original de capecitabina y con 55 mg/m <sup>2</sup> de Taxespira.	Discontinuar el tratamiento con Taxespira e interrumpir la capecitabina hasta la resolución al grado 0-1, luego continuar con el 50% de la dosis original de capecitabina.	
3.ª aparición de la misma toxicidad	Interrumpir el tratamiento hasta la resolución al grado 0-1, luego continuar con el 50% de la dosis original de capecitabina y discontinuar Taxespira.	Discontinuar el tratamiento.	
4.ª aparición de la misma toxicidad	Discontinuar el tratamiento.		

#### Administración

**Precauciones:** Taxespira se debe administrar por vía intravenosa. Es de suma importancia que la aguja intravenosa o el catéter se coloquen en la posición correcta antes de inyectar Taxespira. Las fugas a tejidos circundantes durante la administración intravenosa de Taxespira pueden causar un grado considerable de irritación, necrosis de tejidos locales y/o tromboflebitis. En caso de extravasación, se debe discontinuar la inyección de inmediato, y cualquier porción restante de la dosis se debe introducir en otra vena.

La solución de Taxespira se debe diluir directamente en una solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5% antes de la administración.

#### Estabilidad

Tras la dilución en solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5%, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 4 hs cuando se conserva entre los 2°C y 25°C. La solución para infusión de docetaxel se debe utilizar en el término de 4 hs, incluida la hora de administración intravenosa.

Taxespira mantiene la estabilidad microbiana, química y física cuando se administra en frasco ampolla multidosis que se perfora 3 veces durante un período de 28 días.

Después del primer ingreso de la aguja, los frascos ampolla multidosis se deben almacenar a una temperatura de entre 2°C y 8°C, protegidos de la luz y evitando la congelación.

#### INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

Taxespira es un antineoplásico citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución al manipular y preparar las soluciones de Taxespira. Se recomienda el uso de guantes.

Si Taxespira entra en contacto con la piel, lavar bien con agua y jabón de inmediato. Si Taxespira entra en contacto con la mucosa, lavar bien con agua de inmediato.

Se deben tener en cuenta los procedimientos para la correcta manipulación y desecho de antineoplásicos. Se han publicado numerosas guías al respecto. No hay un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en las guías sean necesarios o adecuados.

#### **Preparación de la solución para infusión:**

1. Si los frascos ampolla se almacenan refrigerados, dejar la cantidad necesaria de viales de Taxespira a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos.
2. Extraer de manera aséptica la cantidad necesaria de Taxespira (10 mg/mL) con una jeringa calibrada e inyectar el volumen requerido en una bolsa o frasco para infusión de 250 ml con solución salina al 0,9% o solución glucosada al 5% a fin de producir una concentración final de 0,3 a 0,74 mg/ml.
3. Mezclar bien la infusión mediante rotación manual, hasta obtener una solución transparente, homogénea.
4. Al igual que todos los productos de administración parenteral, Taxespira se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas o cambios en su coloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si la solución no es transparente o parece tener precipitación, se debe desechar. Las porciones sin utilizar deben desecharse.

Si se requiere una dosis superior a 185 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo para infusión, a fin de no superar una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Taxespira se debe administrar de manera aséptica mediante infusión intravenosa durante 1 h en condiciones de temperatura y luz ambiente.

Se recomienda evitar el contacto entre el concentrado sin diluir y los equipos o dispositivos plastificados con PVC utilizados para preparar la solución para infusión. A fin de minimizar la exposición del paciente al plastificador de DEHP (di[2-etilhexil] ftalato), que se puede lixiviar a partir de las bolsas o los kits para infusión de PVC, la solución para infusión de Taxespira se debe almacenar en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrar mediante kits de administración recubiertos con polietileno.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Taxespira está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a docetaxel o cualquiera de sus excipientes, o a otros fármacos formulados con polisorbato 80 o polietilenglicol 300;
- Mujeres embarazadas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Embarazo);
- Mujeres en período de lactancia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Lactancia); y
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Taxespira no se debe usar en pacientes con recuentos basales de neutrófilos de  $<1500$  células/mm<sup>3</sup>.

Las contraindicaciones de otros fármacos también se aplican cuando se combinan con Taxespira:

- Las contraindicaciones de capecitabina también se aplican a la combinación de capecitabina más Taxespira.
- Las contraindicaciones de prednisona también se aplican a la combinación de Taxespira.
- Las contraindicaciones de doxorubicina y ciclofosfamida también se aplican a la combinación con Taxespira.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Generales**

Taxespira se debe administrar bajo la supervisión de un médico idóneo con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos (ver INDICACIONES).

Todos los pacientes deben recibir premedicación con un corticoesteroide oral como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg dos veces al día [BID]), durante 3 días a partir de un día antes de la administración de docetaxel a fin de reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

El régimen de pretratamiento en el cáncer de próstata (dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona) es dexametasona oral 8 mg, 12 hs, 3 hs y 1 h antes de la infusión de docetaxel (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Premedicación).

El uso concomitante de docetaxel y fármacos que inhiben el CYP3A4 puede aumentar la exposición a docetaxel y debe evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con docetaxel, se puede considerar la supervisión atenta para detectar toxicidades y una reducción de la dosis de docetaxel si no se puede evitar la administración sistémica de un inhibidor potente del CYP3A4 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).



No se dispone de datos clínicos con un ajuste de dosis en pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4. Sobre la base de la extrapolación de un estudio farmacocinético con ketoconazol en 7 pacientes, se debe considerar una reducción de la dosis de docetaxel del 50% si los pacientes requieren la administración simultánea de un inhibidor potente del CYP3A4.

La cantidad de etanol en Taxespira puede ser perjudicial en los pacientes que padezcan alcoholismo y también debe ser tenida en cuenta en los niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con hepatopatía o epilepsia. Se deben considerar los posibles efectos en el sistema nervioso central. La cantidad de etanol en Taxespira puede afectar la capacidad para conducir vehículos o usar máquinas (ver Reacciones neurológicas a continuación).

La cantidad de etanol en Taxespira puede alterar los efectos de otros productos medicinales (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

#### **Leucemia mieloide aguda/ Síndrome mielodisplásico**

Se puede producir leucemia mieloide aguda (LMA) relacionada con el tratamiento. En el estudio del tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama (TAX316), con una mediana de seguimiento de 96 meses, se informó LMA en 4 de 744 pacientes que recibieron docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) y en 1 de 736 pacientes que recibieron 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC). Se informó síndrome mielodisplásico (SMD) en 2 de 744 pacientes que recibían TAC y en 1 de 736 pacientes que recibían FAC.

En pacientes tratadas con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama, el riesgo de mielodisplasia o leucemia mieloide retrasada requiere un seguimiento hematológico (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### **Retención de líquidos**

Se ha informado retención de líquidos grave tras el tratamiento con docetaxel. Por lo tanto, los pacientes deben recibir medicación previa con corticoesteroides orales antes de cada tratamiento con Taxespira a fin de reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Los pacientes con retención de líquidos grave preexistente, como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, deben ser controlados atentamente desde la primera dosis debido a la posible exacerbación de los derrames.

#### **Hematología**

La neutropenia es el evento adverso informado con mayor frecuencia. Los valores de nadir de neutrófilos se produjeron en una mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser menor en los pacientes con intenso tratamiento previo. El tratamiento con Taxespira no se debe administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea superior a 1500 células/mm<sup>3</sup>. A fin de controlar la aparición de mielotoxicidad, se recomienda la realización frecuente de recuentos de células sanguíneas en todos los pacientes que reciben docetaxel. Los pacientes no deben volver a recibir tratamiento con ciclos posteriores de Taxespira hasta que los niveles de neutrófilos se recuperen a un nivel de >1500 células/mm<sup>3</sup>. En casos de neutropenia grave (<500 células/mm<sup>3</sup>) durante siete días o más en una tanda de tratamiento con Taxespira, se recomiendan la reducción de la dosis en tandas posteriores de tratamiento o el uso de medidas sistemáticas adecuadas (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **Reacciones hepáticas**

En pacientes tratados con Taxespira cuyo nivel de bilirrubina total es mayor que el límite superior de la normalidad (LSN) o cuyo valor de transaminasas (ALT y/o AST) es mayor que 1,5 veces el LSN concomitantemente con fosfatasa alcalina mayor que 2,5 veces el LSN, hay un riesgo más elevado de presentar reacciones adversas graves como muerte tóxica, incluidas septicemia y hemorragia gastrointestinal que pueden ser mortales, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Se han informado complicaciones graves o potencialmente mortales en estos pacientes con dosis subclínicas. No se debe usar Taxespira en pacientes con bilirrubina total sérica >LSN o en pacientes con valores de ALT y/o AST >1,5 x LSN concomitantemente con fosfatasa alcalina >2,5 x LSN. Las pruebas de la función hepática (*liver function test*, LFT) se deben medir en el nivel basal y antes de cada ciclo.

Se debe tener en cuenta la cantidad de etanol en Taxespira cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática (ver la sección de Reacciones neurológicas a continuación).

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por hipotensión grave, broncoespasmo, erupción generalizada/eritema o, en muy raras ocasiones, anafilaxis mortal en

pacientes que recibieron premedicación. Estas reacciones dieron lugar a la discontinuación inmediata en, aproximadamente, el 0,4% (5 de 1260) de los pacientes. Los síntomas graves se resolvieron después de la discontinuación de la infusión y de recibir la terapia apropiada.

Se debe observar atentamente a los pacientes a fin de detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden producir en el término de unos minutos tras el inicio de la infusión de Taxespira; por lo tanto, se debe disponer de instalaciones para el tratamiento de la hipotensión y el broncoespasmo. Las reacciones graves requieren la discontinuación inmediata de Taxespira y tratamiento intensivo. Los pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad graves no deben volver a ser expuestos a Taxespira. Si se producen reacciones menores, como rubefacción o reacciones cutáneas localizadas, no es necesario discontinuar el tratamiento con Taxespira. Todos los pacientes deben recibir medicación previa con un corticoesteroide oral antes del inicio de la infusión de Taxespira (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **Reacciones neurológicas**

La neurotoxicidad periférica grave es poco frecuente y requiere una reducción de la dosis (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Si los síntomas persisten, se debe discontinuar el tratamiento.

**Contenido de alcohol:** Se han informado casos de intoxicación por alcohol con algunas formulaciones de docetaxel debido al contenido de alcohol. Cada administración intravenosa de Taxespira (con 100 mg/m<sup>2</sup>) contiene, aproximadamente, 1,81 g/m<sup>2</sup> de alcohol. Debe considerarse el contenido de alcohol de la dosis de docetaxel en los pacientes en quienes la ingesta de alcohol se deba evitar o reducir al mínimo, incluidos pacientes con insuficiencia hepática o epilepsia. Algunos medicamentos, como los depresores del SNC, analgésicos y medicamentos para dormir, pueden interactuar con el alcohol presente en la infusión de docetaxel y exacerbar la depresión o empeorar los efectos de intoxicación (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de intoxicación por alcohol durante el tratamiento y después de él. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan vehículos ni usen máquinas inmediatamente después de la infusión.

#### **Reacciones oftalmológicas**

Se ha informado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel, así como con otros taxanos (ver REACCIONES ADVERSAS, Reacciones adversas después de la comercialización). Los pacientes con alteración de la vista durante el tratamiento con Taxespira deben realizarse un examen oftalmológico completo de inmediato. Si se diagnostica EMC, se debe discontinuar el tratamiento con Taxespira y, de ser necesario, iniciar el tratamiento adecuado. Normalmente, el EMC es reversible tras la discontinuación del tratamiento con taxanos.

#### **Insuficiencia renal**

Se recomienda reducir la dosis de capecitabina al 75% cuando se usa en combinación con docetaxel en pacientes con insuficiencia renal moderada.

#### **Aparato respiratorio**

Se han informado síndrome disneico agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria y fenómenos de activación de efectos de la radiación (*radiation recall*), que, en ocasiones, se asociaron a resultados mortales. Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que reciben radioterapia concomitante.

#### **Reacciones cutáneas**

Se ha observado eritema localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema, seguido de descamación. En caso de toxicidad cutánea grave durante una tanda de tratamiento con Taxespira, se recomienda una reducción de la dosis en tandas posteriores de tratamiento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Docetaxel es un sustrato del CYP3A4. Estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos que inducen el CYP3A4, lo inhiben o son metabolizados por él (y, por lo tanto, pueden inhibir la enzima de manera competitiva), como rifampina, ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina.

En consecuencia, se debe tener precaución al tratar a los pacientes con estos fármacos como tratamiento concomitante, puesto que existe un potencial de interacción significativo.

La exposición a docetaxel aumentó 2,2 veces cuando se lo administró de manera concomitante con ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4. Los inhibidores de proteasa, en especial ritonavir, pueden aumentar la exposición a docetaxel. El uso concomitante de docetaxel y fármacos que inhiben el CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) puede aumentar las reacciones adversas debido a la mayor exposición a docetaxel y debe evitarse. En pacientes que reciben tratamiento con docetaxel, se pueden considerar la supervisión atenta para detectar toxicidades y una reducción de la dosis de docetaxel si no se puede evitar la administración sistémica de un inhibidor potente del CYP3A4.

Cada administración intravenosa de Taxespira (con 100 mg/m<sup>2</sup>) contiene, aproximadamente, 1,81 g/m<sup>2</sup> de alcohol. El contenido de alcohol puede alterar los efectos de otros medicamentos. Los síntomas de la depresión del sistema nervioso central se pueden exacerbar y aparecer con niveles de alcohol en sangre más bajos cuando Taxespira se administra junto con otros depresores del SNC (p. ej., diazepam o benzodiazepinas similares). Algunos medicamentos (p. ej., analgésicos, medicamentos para dormir) pueden empeorar los efectos tóxicos del alcohol.

Docetaxel tiene una alta unión a proteínas (>95%). Si bien no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con medicamentos administrados de manera concomitante, las interacciones *in vitro* con fármacos con alta unión a proteínas como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico no afectaron la unión a proteínas de docetaxel. Docetaxel no afectó la unión de la digoxina.

Se evaluó el efecto de la administración diaria de prednisona por vía oral en la farmacocinética de docetaxel administrado con dexametasona como premedicación antes de la infusión en 42 pacientes tratados por cáncer de próstata. No se observaron efectos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

No hay indicios de interacción farmacocinética entre docetaxel y doxorubicina. Se estudió la farmacocinética de docetaxel administrado en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en 30 pacientes tratados por cáncer de mama avanzado. No hubo indicios de interacción farmacocinética entre estos tres fármacos.

#### Carcinogénesis y mutagénesis

Se ha demostrado que docetaxel es mutágeno en la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* en células de ovario de hámster chino (CHO-K<sub>1</sub>) y en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones.

No se ha estudiado el potencial carcinógeno de docetaxel. No obstante, dado que docetaxel es inequívocamente genotóxico, se debe presumir que es carcinógeno para los seres humanos.

#### Embarazo

Taxespira puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se dispone de información acerca del uso de docetaxel durante el embarazo. No se observaron indicios de efectos teratógenos cuando docetaxel se administró con 1,8 o 1,2 mg/m<sup>2</sup>/día a ratas o conejos, respectivamente. Sin embargo, se ha demostrado que docetaxel es tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos y ratas -donde provocó mortalidad intrauterina, peso fetal reducido y retraso en la osificación fetal- y que reduce la fertilidad en ratas. Estos efectos coinciden con toxicidad materna. Al igual que otros fármacos citotóxicos, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por consiguiente, Taxespira no se puede utilizar durante el embarazo. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que reciben Taxespira que eviten quedar embarazadas, y que notifiquen de inmediato al médico a cargo del tratamiento si esto sucede. Si se utiliza Taxespira durante el embarazo, o si la paciente quedara embarazada mientras recibe este fármaco, se le debe informar sobre el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Se desconoce si docetaxel se excreta en la leche humana. Puesto que muchos fármacos se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas serias de docetaxel en el lactante, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento con docetaxel.

#### Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de docetaxel en niños.

#### Pacientes geriátricos

Las personas con un grado de actividad bajo, o enfermedad indolente que no sea potencialmente mortal (como enfermedad metastásica relativamente asintomática limitada al hueso), deben considerarse posibles candidatas para tratamientos menos tóxicos antes de analizar un tratamiento basado en docetaxel.

Un análisis de los datos de seguridad de pacientes de 60 años o más demostró un aumento en la incidencia de eventos adversos de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento mientras eran tratados con docetaxel en combinación con capecitabina. Hubo menos eventos adversos serios relacionados con el tratamiento y menos retiros anticipados del tratamiento debido a eventos adversos en los pacientes menores de 60 años.

De los 332 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas más prednisona en el estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 208 pacientes tenían 65 años o más y 67 pacientes eran mayores de 75 años. En los pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, se produjeron los siguientes eventos adversos emergentes del tratamiento (*treatment-emergent adverse events*, TEAE) con índices un  $\geq 10\%$  mayores en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes: anemia (71% frente al 59%), infección (37% frente al 24%), cambios en las uñas (34% frente al 23%), anorexia (21% frente al 10%), pérdida de peso (15% frente al 5%) respectivamente.

## REACCIONES ADVERSAS

### TAXESPIRA COMO AGENTE ÚNICO

#### Resumen de reacciones adversas al fármaco

Dos mil ciento seis (2106) pacientes recibieron una dosis inicial de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel como agente único durante un período de infusión de una hora, independientemente de la premedicación para el tratamiento de diversos tipos de tumores. Se enroló a los pacientes en 40 estudios clínicos desarrollados en América del Norte y Europa (carcinoma de mama, n = 991; cáncer de pulmón amicrocítico, n = 634). En la siguiente tabla, se enumeran datos de reacciones adversas de 2045 pacientes con LFT normales en el período basal y 61 pacientes con LFT elevadas en el período basal.

Adicionalmente, 96 pacientes enrolados en 3 estudios clínicos recibieron una dosis inicial de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel como agente único durante un período de infusión de una hora cada 3 semanas para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recidivante y/o metastásico.

Estas reacciones fueron consideradas posible o probablemente relacionadas con docetaxel. El perfil de seguridad es, en general, similar en todos los pacientes, ya sea que hayan sido tratados por carcinoma de mama u otros tipos de tumores (p. ej., cáncer de ovario).

### Reacciones adversas al fármaco del estudio clínico

Tabla 2: Resumen de eventos adversos en pacientes que recibieron docetaxel como agente único

	Docetaxel como agente único (100 mg/m <sup>2</sup> )		
	Diversos tipos de tumores, incluidos: carcinoma de mama, cáncer de pulmón amicrocítico y cáncer de ovario		Carcinoma escamoso de cabeza y cuello
	LFT* normales en el período basal N=2045 (%)	LFT elevadas en el período basal N=61 (%)	LFT* normales en el período basal N=96 (%)
<b>Alopecia</b>	75,8	62,3	85,4
<b>Artralgia</b>			
- Todos los grados	9,2	6,6	5,5 [n=54]
- Grave	0,6	0	0 [n=54]
<b>Astenia</b>			
- Todos los grados	61,8	52,5	63,5
- Grave	12,8	24,6	20,8
<b>Cutáneos</b>			
- Todos los grados	47,6	57,4	39,6
- Grados III-IV	4,8	9,8	3,1
<b>Fiebre en ausencia de infección</b>			
- Todos los grados			
- Grados III-IV	32,1	41,0	29,2 [n=65]
	2,1	8,2	1,5 [n=65]
<b>Retención de líquidos</b>			
- Todos los grados	47,0	54,1	28,1
- Grave	6,9	9,8	4,2
<b>Gastrointestinales</b>			

Náuseas (todos)	38,9	37,7	19,8**
- Graves (Grados III-IV)	3,9	4,9	-
Diarrea (todos)	39,0	32,8	15,6
- Grave (Grados III-IV)	4,7	4,9	-
Vómitos (todos)	22,3	23,0	15,6**
- Graves (Grados III-IV)	2,7	4,9	-
<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>			
- Todos los grados	21,0	19,7	16,7
- Graves	4,2	9,8	3,1
<b>Reacción en el lugar de la infusión</b>			
- Todos los grados	4,4	3,3	-
<b>Mialgia</b>			
- Todos los grados	18,9	16,4	16,7 [n=66]
- Grave	1,5	1,6	0 [n=66]
<b>Cambios en las uñas</b>			
- Todos los grados	30,6	23,0	28,1
- Graves	2,5	4,9	-
<b>Neuromotores</b>			
- Todos los grados	13,8	6,6	7,1 [n=41]
- Grados III-IV	3,6	1,6	1,0 [n=41]
<b>Neurosensoriales</b>			
- Todos los grados	49,3	34,4	37,9 [n=66]
- Grado III	4,3	0	3,1 [n =66]#
<b>Muerte no séptica</b>	0,3	6,6	NR
<b>Muerte séptica</b>	1,4	3,3	1,0
<b>Estomatitis</b>			
- Todos los grados	41,7	49,2	29,2
- Grados III-IV	5,5	13,1	6,3
* Pruebas de la función hepática (LFT) normales: transaminasa $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad o fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad o elevaciones aisladas de transaminasa o fosfatasa alcalina hasta 5 veces el límite superior de la normalidad.			
# Incluye a 2 pacientes contabilizados con neuropatía periférica.			
** Incluye a un paciente con náuseas/vómitos combinados.			
NR = No registrado			

Tabla 3: Resumen de eventos adversos hematológicos en pacientes que recibieron docetaxel como agente único

	Docetaxel como agente único (100 mg/m <sup>2</sup> )		
	LFT* normales en el período basal N=2045 (%)	LFT elevadas en el período basal N=61 (%)	Carcinoma escamoso de cabeza y cuello LFT* normales en el período basal N=96 (%)
<b>Diversos tipos de tumores, incluidos: carcinoma de mama, cáncer de pulmón amicrocítico y cáncer de ovario</b>			
Anemia <11 g/dl	90,4	91,8	90,8 [n=65]
- Grados III-IV <8 g/dl	8,8	31,2	0 [n=65]
Neutropenia febril	11,0	24,5	24,0**
<b>Infección</b>			
- Todos los grados	21,6	32,8	-
- Grados III-IV	6,1	16,4	-
Leucopenia <4000 células/mm <sup>3</sup>	95,6	98,3	86,3 [n=95]
- Grado IV <1000 células/mm <sup>3</sup>	31,6	46,6	20,0 [n=95]
Neutropenia <2000 células/mm <sup>3</sup>	95,5	96,4	95,4 [n=65]
- Grado IV <500 células/mm <sup>3</sup>	75,4	87,5	69,2 [n=65]
Trombocitopenia <100.000 células/mm <sup>3</sup>	8,0	24,6	3,1 [n=65]
- Grado IV	0,5	4,9	-
* Pruebas de la función hepática (LFT) normales: transaminasa $\leq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad o fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad o elevaciones aisladas de transaminasa o fosfatasa alcalina hasta 5 veces el límite superior de la normalidad.			

\*\* Incluye a 16 pacientes contabilizados con leucopenia febril que requerían hospitalización (definida como recuento de glóbulos blancos [*white blood cells*, WBC]  $\leq 1000/\text{mcl}$  o asociada con fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$ , que requería hospitalización).

**Eventos cardiovasculares:** Se produjo hipotensión en el 3% de los pacientes y requirió terapia en el 0,5% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único para diversos tipos de tumores. La disritmia se produjo en el 2% de los pacientes y fue grave en el 0,4% de los pacientes. Se produjeron eventos clínicamente significativos en menos del 2% de los pacientes. Estos eventos incluyeron: insuficiencia cardíaca (0,3%), taquicardia (1,4%) e hipertensión (1,6%).

**Reacciones cutáneas:** se observaron reacciones cutáneas en el 48% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único para diversos tipos de tumores. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por una erupción, incluidas erupciones localizadas principalmente en los pies y las manos (incluida eritrodisestesia palmoplantar grave), pero también en los brazos, la cara y el tórax. Con frecuencia, se las asocia con prurito. En general, las erupciones se produjeron en el término de una semana después de la infusión de docetaxel, se resolvieron antes de la siguiente infusión y no fueron discapacitantes.

Los síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación, se produjeron con menor frecuencia (5%). Estas reacciones raramente causaron la interrupción o discontinuación del tratamiento con docetaxel.

Se produjeron trastornos graves de las uñas en el  $\leq 3\%$  de los pacientes tratados con docetaxel como agente único. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por hipopigmentación o hiperpigmentación y, con poca frecuencia, por onicólisis y dolor.

Se observó alopecia en el 76% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único para varios tipos de tumores (0,5% fueron graves) y en el 85% de los pacientes tratados por carcinoma escamoso de cabeza y cuello recidivante y/o metastásico (*squamous cell carcinoma of the head and neck*, SCCHN).

**Retención de líquidos:** La retención de líquidos que incluye edema y, con menor frecuencia, derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico y aumento de peso, en general comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en cuanto a su incidencia y gravedad (consultar ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La incidencia de los casos de retención de líquidos en pacientes tratados con docetaxel como agente único y sin premedicación fue del 81,6%; de los cuales el 22,4% fueron clasificados como graves. En los pacientes tratados por diversos tipos de tumores y premedicados durante 3 días con corticoesteroides orales, la incidencia de la retención de líquidos fue del 64,1% (6,5% fueron graves). Se informó retención de líquidos en el 24% de los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico. La Tabla 3 describe el efecto de la premedicación corticoesteroide sobre la retención de líquidos (consultar DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para ver el régimen de premedicación).

**Tabla 4: Efectos de la premedicación con corticoesteroides sobre la incidencia de la retención de líquidos**

	Incidencia	Grave
Sin premedicación	81,6%	22,4%
Premedicación durante 3 días*	64,1%	6,5%

\*Se obtuvieron reacciones adversas de retención de líquidos en 92 pacientes tratados con docetaxel como agente único, de 100 mg/m<sup>2</sup>, de un análisis retrospectivo del régimen de premedicación durante 3 días.

En los pacientes tratados con docetaxel como agente único, con 100 mg/m<sup>2</sup>, la mediana de la dosis acumulada hasta la discontinuación del tratamiento fue más de 1000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana de tiempo hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango: 0 a 42 semanas). La aparición de la retención moderada y grave se retrasó (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en los pacientes que recibieron premedicación en comparación con los pacientes que no recibieron premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, fue informada en algunos pacientes en los ciclos iniciales de la terapia. La retención de líquidos no estuvo acompañada de oliguria o hipotensión y se pudo revertir lentamente después de la interrupción del tratamiento con docetaxel.

**Eventos gastrointestinales:** Se observaron náuseas (39%), diarrea (39%) y vómitos (22%) en los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores. Fueron menos frecuentes en pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico (20%, 16% y 16%, respectivamente). En general, estas reacciones fueron de leves a moderadas. Las reacciones

gastrointestinales graves se produjeron, en general, en menos del 5% de los casos informados. La estomatitis fue informada por el 42% y el 29% de los pacientes tratados por diversos tipos de tumores y por SCCHN recidivante y/o metastásico, respectivamente. Otros eventos gastrointestinales incluyeron anorexia, disgeusia, estreñimiento, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y esofagitis.

**Reacciones hematológicas:** Se han informado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas al docetaxel, incluidas neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia y anemia.

La neutropenia fue la reacción adversa más frecuente asociada con docetaxel, y fue reversible y no acumulativa. La mediana de tiempo hasta el nadir fue de 7 días; mientras que la mediana de la duración de la neutropenia grave ( $<500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días. La neutropenia grave se produjo en el 75% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores y en el 69% de los pacientes con SCCHN recidivante y/o metastásico.

Cuando se trató con docetaxel como agente único, la fiebre se asoció con neutropenia ( $<500$  células/mm<sup>3</sup>) en el 11% de los pacientes con función hepática normal (3% de los ciclos) tratados por diversos tipos de tumores y en el 24% de los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico. La incidencia de infecciones graves asociadas con recuentos de neutrófilos  $<500$  células/mm<sup>3</sup> fue del 6% de los pacientes (1,3% de los ciclos). Los episodios infecciosos, que incluyeron septicemia y neumonía, se produjeron en el 22% de los pacientes (6% de los ciclos) y fueron mortales en aproximadamente el 1,7% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores. La muerte séptica se informó con menos frecuencia (1%) en los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico.

La trombocitopenia ( $<100.000$  células/mm<sup>3</sup>) se informó en el 8% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores y en el 3,1% de los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico. Se informaron episodios de sangrado en el 1% de los pacientes, lo cual estuvo asociado con trombocitopenia grave ( $<50.000$  células/mm<sup>3</sup>) en solo dos pacientes. Se informó un caso de hemorragia gastrointestinal mortal debida a trombocitopenia en un paciente.

Se observó anemia ( $<11$  g/dl) en el 90% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único que fue grave ( $<8$  g/dl) en el 9% de los casos. No se informó en pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico.

**Eventos hepáticos:** Se observaron aumentos en la alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), bilirrubina y fosfatasa alcalina de más de 2,5 veces el límite superior de la normalidad en menos del 5% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores.

**Reacciones de hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron en el 21% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores y en el 17% de los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico. En general, las reacciones se produjeron a los pocos minutos de iniciar la infusión de docetaxel y normalmente fueron entre leves y moderadas. Las manifestaciones menores más frecuentes fueron enrojecimiento, erupción (con o sin prurito), opresión en el pecho, dolor de espalda, disnea, fiebre farmacológica o escalofríos.

Las reacciones graves, caracterizadas por hipotensión, broncoespasmo o erupción generalizada/eritema, se produjeron a los pocos minutos de iniciar la infusión de docetaxel como agente único. Se observaron síntomas graves en el 4% de los pacientes tratados por diversos tipos de tumores; sin embargo, el 1,2% (25 de 2045) discontinuaron el tratamiento inmediatamente. Todas las reacciones de hipersensibilidad se resolvieron después de la discontinuación de la infusión y de recibir la terapia apropiada.

**Reacciones en el lugar de la infusión:** Las reacciones en el lugar de la infusión se produjeron en el 6% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores y, en general, fueron leves. Estas reacciones incluyeron sensibilidades de la piel como hiperpigmentación, inflamación, eritema local, enrojecimiento o sequedad de la piel o hinchazón de la vena. Con menor frecuencia, se observó flebitis o extravasación.

**Eventos neurológicos:** Se informaron síntomas neurosensoriales caracterizados por parestesia, disestesia o dolor (con sensación de quemazón) en el 49% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único por diversos tipos de tumores y en el 38% de los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico. Se observaron reacciones graves en menos del 4% de los pacientes.

Se informaron eventos neuromotores (principalmente caracterizados por debilidad) en el 14% de los pacientes tratados con docetaxel como agente único contra diversos tipos de tumores. Estas reacciones fueron graves en el 4% de los pacientes.

Cuando se producen estos síntomas, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, debe discontinuarse el tratamiento (consultar DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y Ajuste de la dosis).

Los pacientes que experimentaron neurotoxicidad en los estudios clínicos y sobre quienes había información de seguimiento disponible al resolverse completamente el evento tuvieron una reversión espontánea de los síntomas con una mediana de 81 días desde su aparición (rango de 0 a 741 días).

**Otros eventos:** El 62% de todos los pacientes informó astenia, considerada grave en el 13% de los pacientes tratados por varios tipos de tumores y en el 21% de los pacientes tratados por SCCHN recidivante y/o metastásico. Los pacientes informaron artralgia (del 5,5% al 9%) y mialgias (19%) que, en general, se consideraron de leves a moderadas.

**Eventos respiratorios:** Se ha informado disnea.

**TAXESPIRA COMO TRATAMIENTO COMBINADO**

**Resumen de reacciones adversas al fármaco**

El porcentaje de eventos relacionados con el tratamiento combinado puede diferir de aquellos relacionados con la monoterapia con docetaxel. Consultar las siguientes tablas sobre reacciones adversas al fármaco relacionados con diferentes tratamientos combinados.

**Reacciones adversas al fármaco de los estudios clínicos**

*-Tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama- Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida*

**Reacciones adversas al fármaco durante el tratamiento:** La siguiente tabla muestra los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), posible o probablemente relacionados con el tratamiento, observados durante la fase de tratamiento en el estudio TAX316, en el cual 744 pacientes recibieron tratamiento con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel cada 3 semanas en combinación con 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (régimen TAC) y 736 pacientes recibieron tratamiento con una combinación de 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo, 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida cada 3 semanas (régimen FAC).

**Tabla 5: Eventos adversos relacionados con el tratamiento, importantes desde el punto de vista clínico en pacientes del estudio TAX 316**

Evento adverso	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) en combinación con doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> ) y ciclofosfamida (500 mg/m <sup>2</sup> ) [régimen TAC] N = 744 (%)		5-fluorouracilo (500 mg/m <sup>2</sup> ) en combinación con doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> ) y ciclofosfamida (500 mg/m <sup>2</sup> ) [régimen FAC] N = 736 (%)	
	Cualquier grado	Grado 3/4	Cualquier grado	Grado 3/4
<b>Cuerpo en general</b>				
Dolor abdominal	7,3	0,5	3,3	0,0
Astenia	79,2	11,0	69,4	5,2
Fiebre en ausencia de infección	43,1	1,2	13,2	0,0
<b>Sistema cardiovascular</b>				
Disritmias cardíacas	3,9	0,1	2,9	0,3
Hipotensión	1,5	0,0	0,5	0,0
Flebitis	0,7	0,0	0,4	0,0
Síncope	0,5	0,0	0,4	0,0
Vasodilatación	20,3	0,9	15,9	0,4
<b>Sistema digestivo</b>				
Anorexia	19,9	2,2	16,4	1,2
Estreñimiento	22,6	0,4	21,5	1,2
Diarrea	30,9	3,2	23,5	1,0
Náuseas	80,4	5,1	87,4	9,5
Estomatitis	69,1	7,1	52,6	2,0
Vómitos	42,6	4,3	58,2	7,3
<b>Hematológicos</b>				
Anemia	91,5	4,3	71,7	1,6
Neutropenia febril*	24,7	N/A	2,5	N/A
Linfedema	0,3	0,0	0,0	0,0
Neutropenia	71,4	65,5	82,0	49,3
Trombocitopenia	39,4	2,0	27,7	1,2



<b>Sistema inmunitario</b>				
Reacciones de hipersensibilidad	10,5	1,1	2,2	0,0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección	27,2	3,2	17,4	1,4
Infección neutropénica**	12,1	N/A	6,3	N/A
<b>Trastornos nutricionales y metabólicos</b>				
Edema periférico	26,7	0,4	7,2	0,0
Aumento o pérdida de peso	15,2	0,3	9,2	0,0
<b>Aparato locomotor</b>				
Artralgia	15,1	0,4	5,7	0,3
Mialgia	22,8	0,8	8,0	0,0
<b>Sistema nervioso</b>				
Neurocerebelosos	1,1	0,1	0,8	0,0
Neurocorticales	2,8	0,3	3,9	0,3
Neuropatía motora	2,8	0,0	1,5	0,0
Neuropatía sensorial	23,8	0,0	7,9	0,0
<b>Sistema respiratorio</b>				
Tos	3,1	0,0	2,2	0,1
<b>Piel y faneras</b>				
Alopecia	97,7	N/A	97,1	N/A
Trastorno de las uñas	18,4	0,4	13,9	0,1
Toxicidad cutánea	18,4	0,7	10,9	0,3
<b>Sentidos especiales</b>				
Conjuntivitis	4,6	0,3	6,0	0,1
Trastornos de lagrimeo	9,8	0,1	6,4	0,0
Disgeusia	27,4	0,7	15,1	0,0
<b>Sistema urogenital</b>				
Amenorrea	57,6	N/A	48,1	N/A

\* La neutropenia febril se definió como el término de Grado  $\geq 2$  del Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute*, NCI) "fiebre en ausencia de infección" (temperatura oral  $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$ ) concomitante (es decir, medida dentro de las 24 horas) con neutropenia de grado 4 (ANC  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ), que requiera tratamiento intravenoso con antibióticos y/u hospitalización.

\*\* La infección neutropénica se definió como el término de Grado  $\geq 2$  del NCI "infección" concomitante (es decir, medida dentro de las 24 horas) con neutropenia de grado  $\geq 3$  (ANC  $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

Durante el período de tratamiento, de los 744 pacientes tratados con TAC en el estudio TAX316, el 33,1% experimentó TEAE graves posible o probablemente relacionados con el tratamiento en comparación con el 22,1% de los 736 pacientes tratados con FAC. Se produjeron reducciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en el 1% de los ciclos en la rama TAC en comparación con el 0,1% de los ciclos en la rama FAC. El seis por ciento de los pacientes tratados con TAC discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos, en comparación con el 1,1% tratado con FAC; la fiebre en ausencia de infección y la alergia fueron los motivos de retiro más comunes entre los pacientes tratados con TAC. Dos pacientes tratados con TAC murieron en el término de 30 días de su último tratamiento del estudio; 1 de las muertes se consideró relacionada con el fármaco del estudio. Dos pacientes tratados con FAC murieron en el término de 30 días de su último tratamiento del estudio; 1 de las muertes se consideró relacionada con el fármaco del estudio.

**Reacciones adversas al fármaco durante el seguimiento:** El período de seguimiento se definió como el período que se inicia después de la visita de fin de la quimioterapia y finaliza al final del período de seguimiento de 10 años. Se realizó un análisis final del estudio TAX316, con una mediana de seguimiento real de 96 meses. Los pacientes recibieron seguimiento hasta el inicio de una nueva terapia contra el cáncer, la pérdida del seguimiento o el fin del período de seguimiento de 10 años.

- **TEAE persistentes:** Los TEAE más comunes que se documentaron por primera vez durante el período de tratamiento y que persistieron hasta el período de seguimiento, independientemente de la relación causal, fueron los siguientes: alopecia (TAC: 687 pacientes; FAC: 645 pacientes), astenia (TAC: 236 pacientes; FAC: 180 pacientes), amenorrea (TAC: 202 pacientes; FAC: 136 pacientes), sofoco (TAC: 129 pacientes; FAC: 109 pacientes), edema periférico (TAC: 119 pacientes; FAC: 23 pacientes), trastorno de las uñas (TAC: 106 pacientes; FAC: 79 pacientes), aumento del peso (TAC: 89 pacientes; FAC: 61 pacientes) y neuropatía sensorial periférica (TAC: 84 pacientes; FAC: 15 pacientes). Entre los TEAE que persistieron hasta el período de seguimiento en el  $>1\%$  de los pacientes, la mayoría de los eventos se resolvió.

- **TEAE en curso:** Los TEAE informados como en curso al final del período de seguimiento incluyen amenorrea (TAC: 121 pacientes; FAC: 86 pacientes), alopecia (TAC: 29 pacientes; FAC: 16 pacientes), astenia (TAC: 29 pacientes; FAC: 16 pacientes), sofoco (TAC: 38 pacientes; FAC: 43 pacientes), aumento del peso (TAC: 33 pacientes; FAC: 25 pacientes), neuropatía sensorial periférica (TAC: 10 pacientes; FAC: 2 pacientes), artralgia (TAC: 8 pacientes; FAC: 2 pacientes), linfedema (TAC: 6 pacientes; FAC: 1 paciente), mialgia (TAC: 6 pacientes; FAC: 0 pacientes) y disnea (TAC: 4 pacientes; FAC: 0 pacientes).
- **Eventos adversos (EA) que comenzaron o empeoraron durante el seguimiento:** Durante el período de seguimiento, el 13,8% de los pacientes tratados con TAC y el 11,3% de los pacientes tratados con FAC experimentaron, al menos, un evento adverso de grado 3-4 que comenzó o empeoró durante el período de seguimiento. Los eventos adversos más comunes que comenzaron o empeoraron durante el seguimiento incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (TAC: 26 pacientes; FAC: 17 pacientes), sofoco (TAC: 25 pacientes; FAC: 10 pacientes) y aumento del peso (TAC: 9 pacientes; FAC: 7 pacientes). Los eventos adversos más comunes que comenzaron o empeoraron durante el seguimiento incluyen sofoco (TAC: 177 pacientes; FAC: 200 pacientes), trastorno de la piel (TAC: 151 pacientes; FAC: 157 pacientes) y amenorrea (TAC: 79 pacientes; FAC: 99 pacientes). Los EA que comenzaron o empeoraron durante el seguimiento y continuaban en curso al final del seguimiento incluyen amenorrea (TAC: 46 pacientes; FAC: 50 pacientes), sofoco (TAC: 46 pacientes; FAC: 64 pacientes), aumento del peso (TAC: 21 pacientes; FAC: 20 pacientes), linfedema (TAC: 15 pacientes; FAC: 7 pacientes), telangiectasia (TAC: 8 pacientes; FAC: 9 pacientes), fibrosis pulmonar (TAC: 10 pacientes; FAC: 9 pacientes), menstruación irregular (TAC: 7 pacientes; FAC: 8 pacientes), edema periférico (TAC: 8 pacientes; FAC: 6 pacientes) y edema (TAC: 3 pacientes; FAC: 0 pacientes).

**Fiebre e infección:** Se observó fiebre relacionada con el tratamiento sin infección en el 43,1% (Grado 3/4: 1,2%) de los pacientes tratados con TAC y en el 13,2% (Grado 3/4: 0,0%) de los pacientes tratados con FAC. Se observó infección relacionada con el tratamiento en el 27,2% (Grado 3/4: 3,2%) de los pacientes tratados con TAC y en el 17,4% (Grado 3/4: 1,4%) de los pacientes tratados con FAC. No se produjeron muertes sépticas en ninguna de las dos ramas del tratamiento. Se usó G-CSF como tratamiento o como profilaxis secundaria en el 29,2% de los pacientes tratados con TAC, en comparación con el 5,6% de los pacientes tratados con FAC.

**Eventos gastrointestinales:** Además de los eventos gastrointestinales reflejados en la tabla anterior, se informó que 7 pacientes en la rama de tratamiento TAC y 1 paciente en la rama de tratamiento FAC tenían colitis/enteritis/perforación del intestino grueso relacionadas con el tratamiento. Dos de los 7 pacientes tratados con TAC requirieron discontinuar el tratamiento.

**Eventos cardiovasculares:** Durante el período de tratamiento, se informaron más eventos cardiovasculares en la rama de TAC que en la rama de FAC: disritmias relacionadas con el tratamiento, todos los grados (3,9% en comparación con 2,9%), hipotensión relacionada con el tratamiento, todos los grados (1,5% en comparación con 0,5%) e insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) clínicamente significativa emergente del tratamiento, función cardíaca grado 3-4 (1,6% en comparación con 0,5%). Un paciente tratado con TAC murió debido a insuficiencia cardíaca. Mientras que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se midió en el período basal como un requisito del estudio en el estudio TAX 316, no se realizaron mediciones repetidas, excepto que el investigador las considerase relevantes desde el punto de vista clínico. De los pacientes con evaluación repetida de la FEVI, se informó que 14/66 (21%) en el grupo de tratamiento TAC y 4/48 (8,3%) en el grupo de tratamiento FAC presentaron una disminución de la FEVI a niveles por debajo del límite inferior de la normalidad. Veintiséis pacientes en el grupo TAC desarrollaron CHF durante el período del estudio, la mayoría de los casos fueron informados durante el período de seguimiento. La CHF causó la muerte en 2 pacientes de TAC y en 4 pacientes de FAC durante el período de seguimiento. El riesgo de CHF es mayor en el grupo TAC durante el primer año.

**Leucemia mieloide aguda/ síndrome mielodisplásico:** Con una mediana de tiempo de seguimiento de 96 meses, 4 de 744 pacientes tratados con TAC y 1 de 736 pacientes tratados con FAC fueron diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA). El SMD se informó en 2 pacientes de TAC y en 1 paciente de FAC. En dos de los casos de LMA asociados con TAC, hubo anomalías del cromosoma 11. En uno de los casos de SMD asociados con TAC, estuvo presente la anomalía cromosómica t(11; 14)(q23;q24). Un paciente de la rama de TAC murió debido a LMA durante el período de seguimiento.

**-Cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico - Docetaxel en combinación con doxorubicina**

Las dos tablas siguientes muestran datos de un estudio de combinación con docetaxel y doxorubicina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico. En este estudio, 258 pacientes recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel con 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.

**Tabla 6: Resumen de eventos adversos posible o probablemente relacionados con el tratamiento del estudio en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina**

	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) en combinación con doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> ) N=258 (%)
<b>Alopecia</b>	94,6
<b>Artralgia</b>	
-Todos los grados	5,4
-Grave	0,4
<b>Astenia</b>	54,7
-Todos los grados	8,1
-Grave	
<b>Cutáneos</b>	
-Todos los grados	13,6
-Grados III-IV	0
<b>Fiebre en ausencia de infección</b>	
-Todos los grados	50,4*
-Grados III-IV	0,4*
<b>Retención de líquidos</b>	
-Todos los grados	35,7
-Grave	1,2
<b>Gastrointestinales</b>	
Náuseas (todos)	64,0
- Graves (Grados III-IV)	5,0
Diarrea (todos)	45,7
-Grave (Grados III-IV)	6,2
Vómitos (todos)	45,0
- Graves (Grados III-IV)	5,0
<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>	
-Todos los grados	4,7
-Graves	1,2
<b>Reacción en el lugar de la infusión</b>	
-Todos los grados	3,5
<b>Mialgia</b>	
-Todos los grados	8,5
-Grave	0
<b>Cambios en las uñas</b>	
-Todos los grados	20,2
-Graves	0,4
<b>Neuromotores</b>	
-Todos los grados	2,3
-Grados III-IV	0,4
<b>Neurosensoriales</b>	
-Todos los grados	30,2
-Grado III	0,4
<b>Muerte no séptica</b>	2,3
<b>Muerte séptica</b>	0
<b>Estomatitis</b>	
-Todos los grados	58,1
-Grados III-IV	7,8
*El estudio TAX 306 (n = 213) incluyó neutropenia febril.	

**Tabla 7: Resumen de eventos adversos hematológicos posible o probablemente relacionados con el tratamiento del estudio en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina**

	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) en combinación con doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> ) N=258 (%)
Anemia <11 g/dl	96,1
-Grados III-IV <8 g/dl	9,4
Neutropenia febril	34,1
Infección	
-Todos los grados	35,3
-Grados III-IV	7,8
Leucopenia <4000 células/mm <sup>3</sup>	99,6
-Grado IV <1000 células/mm <sup>3</sup>	53,5
Neutropenia <2000 células/mm <sup>3</sup>	99,2
-Grado IV <500 células/mm <sup>3</sup>	91,7
Trombocitopenia <100.000 células/mm <sup>3</sup>	28,1
- Grado IV	0,8

**-Cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico- Docetaxel en combinación con capecitabina**

El texto y la tabla a continuación brindan datos del estudio de combinación con docetaxel y capecitabina realizado en 506 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico. En la rama de combinación de docetaxel-capecitabina (251 pacientes), el tratamiento fue capecitabina administrada por vía oral 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día como terapia intermitente (2 semanas de tratamiento seguidas de una semana sin tratamiento) durante, al menos, 6 semanas y docetaxel administrado como una infusión intravenosa de 1 hora, de 75 mg/m<sup>2</sup> en el primer día de cada ciclo de 3 semanas durante, al menos, 6 semanas. En la rama de monoterapia (255 pacientes), docetaxel se administró como una infusión intravenosa de 1 hora a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en el primer día de cada ciclo de 3 semanas durante, al menos, 6 semanas. La duración media del tratamiento fue de 129 días en la rama de combinación y de 98 días en la rama de monoterapia. Un total de 66 pacientes (26%) en la rama de combinación y 49 (19%) en la rama de monoterapia se retiraron del estudio debido a eventos adversos. El porcentaje de pacientes que requirieron reducciones de la dosis debido a eventos adversos fue del 65% en la rama de combinación y del 36% en la rama de monoterapia. El índice de hospitalización respecto de los eventos adversos relacionados con el tratamiento fue del 28,7% en la rama de combinación y del 26,3% en la rama de monoterapia.

**Tabla 8: Eventos adversos considerados relacionados con el tratamiento en ≥5% de los pacientes que participaron en el estudio de combinación de docetaxel y capecitabina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico.**

Evento adverso	Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> /BID (régimen intermitente) con docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3 semanas (N=251)			Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> /3 semanas (N=255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Sistema corporal / Evento adverso</b>	<b>Grado según el NCIC</b>					
<b>Gastrointestinales</b>						
Estomatitis	67	17,1	0,4	43	4,7	-
Diarrea	64	13,5	0,4	45	5,4	0,4
Náuseas	43	6,4	-	35	2	-
Vómitos	33	3,6	0,8	22	0,8	-
Estreñimiento	14	1,2	-	12	-	-
Dolor abdominal	14	2	-	9	0,8	-
Dispepsia	12	-	-	5	0,4	-
Dolor en la zona superior del abdomen	9	-	-	6	-	-
Boca seca	5	0,4	-	4	-	-
<b>Cutáneos y subcutáneos</b>						
Eritrodisestesia palmoplantar	63	24,3	-	8	1,2	-
Alopecia	41	6	-	42	6,7	-
Trastorno de las uñas	14	2	-	15	-	-
Dermatitis	8	-	-	9	0,8	-

Erupción eritematosa	8	0,4	-	4	-	-
Cambio de color de las uñas	6	-	-	4	0,4	-
Onicólisis	5	1,2	-	5	0,8	-
Prurito	2	-	-	5	-	-
<b>Generales</b>						
Pirexia	21	0,8	-	29	0,4	-
Astenia	23	3,2	0,4	22	5,5	-
Fatiga	21	4,4	-	25	5,1	-
Debilidad	13	1,2	-	9	2	-
Dolor en las extremidades	9	0,4	-	8	0,4	-
Letargo	6	-	-	5	1,2	-
Dolor	6	-	-	2	-	-
<b>Neurológicos</b>						
Alteraciones del gusto	15	0,4	-	14	0,4	-
Cefalea	7	0,4	-	8	-	-
Parestesia	11	0,4	-	15	0,8	-
Mareos	9	-	-	6	0,4	-
Insomnio	4	-	-	5	0,4	-
Neuropatía periférica	5	-	-	10	0,8	-
Hipoestesia	4	-	-	7	0,4	-
<b>Metabolismo</b>						
Anorexia	12	0,8	-	10	0,8	-
Disminución del apetito	10	-	-	4	-	-
Deshidratación	8	2	-	5	0,4	0,4
<b>Ojo</b>						
Aumento del lagrimeo	12	-	-	5	-	-
<b>Musculoesqueléticos</b>						
Artralgia	11	1,2	-	18	2,4	-
Mialgia	14	1,6	-	24	2	-
Dolor de espalda	7	0,8	-	6	0,8	-
<b>Cardíacos</b>						
Edema de extremidades inferiores,	14	0,8	-	12	1,2	-
Edema NEOM	4	-	-	5	-	0,8
Edema periférico	4	-	-	5	0,4	-
<b>Hematológicos</b>						
Neutropenia	17	4,8	10,8	16	2,7	11,8
Fiebre neutropénica	16	2,8	13,1	21	4,7	16,1
Anemia	13	2,8	0,8	11	3,9	-
<b>Respiratorios</b>						
Disnea	7	0,8	-	9	0,4	-
Tos	6	0,4	-	9	-	-
Dolor de garganta	11	1,6	-	7	0,4	-
Epistaxis	5	0,4	-	5	-	-
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Candidiasis oral	6	0,4	-	7	0,4	-

**Cutáneos:** La eritrodisestesia palmoplantar fue más común en los pacientes en la rama de tratamiento combinado que en la rama de monoterapia con docetaxel (63% en comparación con 8%).

**Hematológicos:** De 251 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina, el 68% tuvo neutropenia de grado 3 o 4, el 2,8% tuvo trombocitopenia de grado 3 o 4 y el 9,6% tuvo anemia de grado 3 o 4.

**Hiperbilirrubinemia:** De los 251 pacientes que recibieron una combinación de capecitabina y docetaxel, la hiperbilirrubinemia de grados 3 y 4 se produjo en el 6,8% (n=17) y en el 2% (n=5), respectivamente.

**Tabla 9: Pacientes con anomalías de laboratorio que participaron en el estudio de combinación de docetaxel con capecitabina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y/o metastásico**

Evento adverso	Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> /BID(régimen intermitente)	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> /3 semanas (N=255)
----------------	--	--

Sistema corporal/ Evento adverso	con docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> /3 semanas (N=251)					
	Grado según el NCIC					
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Hematológicos</b>						
Leucopenia	91	37	24	88	42	33
Neutropenia/Granulocitopenia	86	20	49	87	10	66
Trombocitopenia	41	2	7	23	1	2
Anemia	80	7	3	83	5	<1
Linfocitopenia	99	48	41	98	44	40
<b>Hepatobiliares</b>						
Hiperbilirrubinemia	20	7	2	6	2	2

A continuación, se muestran los eventos adversos por sistema corporal en el <5% de los pacientes en la base de datos de seguridad general del estudio clínico de 251 pacientes, que se informaron como relacionados con la administración de capecitabina en combinación con docetaxel y que fueron, al menos, remotamente relevantes desde el punto de vista clínico. Entre paréntesis, se encuentra la incidencia de las apariciones de grados 3 y 4 de cada evento adverso.

**Cardiovasculares:** Taquicardia supraventricular (0,39), hipotensión (1,20), flebitis venosa y tromboflebitis (0,39), aumento de la presión arterial (0,39), hipotensión ortostática (0,80).

**Gastrointestinales:** Hemorroides (0,39), íleo (0,39), enterocolitis necrotizante (0,39), úlcera esofágica (0,39), diarrea hemorrágica (0,80).

**Generales:** Escalofríos (0,39), infección en la zona de inyección (0,39), neuralgia (0,39).

**Hematológicos:** Agranulocitosis (0,39), disminución de la protrombina (0,39).

**Hepatobiliares:** Ictericia (0,39), resultados anormales en las pruebas de la función hepática (0,39), insuficiencia hepática (0,39), coma hepático (0,39), hepatotoxicidad (0,39).

**Sistema inmunitario:** Hipersensibilidad (1,20).

**Infecciones:** Septicemia neutropénica (2,39), infecciones de las vías respiratorias inferiores NEOM (0,39), faringitis (0,39), otitis media (0,39), septicemia (0,39), bronconeumonía (0,39).

**Neurológicos:** Ataxia (0,39), síncope (1,20), pérdida del gusto (0,80), polineuropatía (0,39), migraña (0,39).

**Renales:** Insuficiencia renal (0,39).

**-Cáncer de próstata - Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona**

La Tabla 9 presenta datos de eventos adversos de 332 pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral, dos veces al día.

**Tabla 10: Eventos adversos relacionados con el tratamiento, importantes desde el punto de vista clínico en pacientes con cáncer de próstata que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (TAX 327)**

Evento adverso	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas con prednisona (o prednisolona) 5 mg dos veces al día (N=332)	
	Grado según el NCI	
	Total %	Grado 3 o 4 %
Alopecia	65,1	-
Reacciones alérgicas	6,9	0,6
Anemia	66,5	4,9
Anorexia	12,7	0,6

Artralgia	3,0	0,3
Disminución de la función cardíaca del ventrículo izquierdo	3,9	0,3
Tos	1,2	0,0
Diarrea	24,1	1,2
Disnea	4,5	0,6
Epistaxis	3,0	0,0
Fatiga	42,8	3,9
Neutropenia febril	2,7	-
Retención de líquidos	24,4	0,6
Infección	12,0	3,3
Mialgia	6,9	0,3
Cambios en las uñas	28,3	-
Náuseas	35,5	2,4
Neuropatía motora	3,9	0,0
Neuropatía sensorial	27,4	1,2
Neutropenia	40,9	32,0
Erupción/descamación	3,3	0,3
Estomatitis/faringitis	17,8	0,9
Alteraciones del gusto	17,5	-
Lagrimeo	9,3	0,6
Trombocitopenia	3,4	0,6
Vómitos	13,3	1,2

De los 332 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en el estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 208 pacientes tenían 65 años o más y 67 pacientes eran mayores de 75 años. En los pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la incidencia de anemia, infección, cambios en las uñas, anorexia y pérdida de peso, independientemente de la relación con el docetaxel, se produjo con índices un  $\geq 10\%$  mayores en pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con pacientes más jóvenes. La fatiga (todos los grados) fue uno de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) informados con mayor frecuencia, independientemente de la relación con el docetaxel, en pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, pero la fatiga de grado 3-4 solo fue experimentada en el 1,6% de los sujetos < 65 años de edad, en el 6,3% de aquellos de  $\geq 65$  años y en el 10,4% de aquellos  $\geq 75$  años de edad. Similarmente, la diarrea (todos los grados) también se informó con frecuencia, pero la incidencia de la diarrea de grado 3-4 fue mucho menor en cada categoría etaria: 1,6%, 2,4% y 3,0% respectivamente. Se observaron características similares en la incidencia de la infección de grado 3-4, en las tres categorías etarias, que fue del 4,0%, 6,7% y 9,0%, respectivamente.

#### **Reacciones adversas después de la comercialización**

##### **Cardiovasculares:**

Se han informado casos de eventos tromboembólicos venosos e infarto de miocardio.

##### **Reacciones cutáneas:**

Se han informado, con docetaxel, casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y cambios pseudoesclerodérmicos normalmente precedidos por linfedema periférico. En algunos casos, varios factores, como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido a la aparición de estos efectos. Se han informado casos de alopecia permanente.

##### **Retención de líquidos:**

Se han informado deshidratación y edema pulmonar.

##### **Reacciones gastrointestinales:**

Se han informado casos de perforación gastrointestinal, deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han informado casos de íleo y obstrucción Intestinal.

##### **Hematología:**

Se han informado casos de leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD) en asociación con docetaxel cuando se utiliza en combinación con otros antineoplásicos y/o radioterapia. Se ha informado coagulación intravascular diseminada (CID), con frecuencia asociada a septicemia o insuficiencia multiorgánica.

**Reacciones hepáticas:**

Se han informado casos de hepatitis e insuficiencia hepática, en ocasiones mortales, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

**Reacciones de hipersensibilidad:**

Se han informado casos de reacciones de hipersensibilidad graves/ shock anafiláctico. Se han informado casos de shock anafiláctico con resultado mortal en pacientes que recibieron premedicación.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Se han informado casos serios de hiponatremia, algunos asociados con deshidratación, vómitos y neumonía.

**Reacciones neurológicas:**

Se han observado casos de convulsiones o pérdida transitoria del conocimiento con la administración de docetaxel. En ocasiones, estas reacciones aparecen durante la infusión del fármaco.

**Reacciones oftalmológicas:**

Se han informado casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis y casos de obstrucción del conducto lagrimal que causa secreción excesiva de lágrimas, principalmente, en pacientes que reciben otros antineoplásicos de manera concomitante.

Se han informado casos de alteraciones transitorias de la vista (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que, normalmente, se producen durante la infusión del fármaco y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones fueron reversibles tras discontinuar la infusión.

Se han informado casos de edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). De acuerdo con numerosos informes documentados, incluido casos bibliográficos, la asociación entre el EMC y docetaxel se considera razonablemente bien establecida. Las características específicas de esta entidad clínica (EMC inducido por docetaxel) pueden incluir la ausencia de permeabilidad vascular sin otros factores precipitantes. Determinados casos de EMC fueron reversibles tras la discontinuación del tratamiento con docetaxel, en algunos casos con el inicio del tratamiento adecuado, mientras en otros casos no se requirió un tratamiento adicional.

**Otras reacciones:**

Dolor generalizado y localizado, incluido dolor torácico sin compromiso cardíaco ni respiratorio.

**Ototoxicidad y trastornos auditivos:**

Los trastornos del oído y del laberinto incluyen casos de ototoxicidad, trastornos auditivos y/o hipoacusia, que se han informado, incluidos casos asociados con otros fármacos ototóxicos.

**Insuficiencia renal:**

Se han informado casos de insuficiencia renal, incluido fallo renal, en estudios clínicos con docetaxel, y normalmente se asocian con fármacos nefrotóxicos concomitantes.

**Aparato respiratorio:**

Se han informado síndrome disneico agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria y fenómenos de activación de efectos de la radiación (*radiation recall*), que, en ocasiones, se asociaron a resultados mortales. Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que reciben radioterapia concomitante.

**SOBREDOSIFICACION**

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de Taxespira. En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en una unidad especializada donde se puedan controlar atentamente las funciones vitales y se pueda administrar tratamiento de soporte en la medida en que sea necesario. Las complicaciones previstas de la sobredosis incluyen: supresión de la médula ósea, neurotoxicidad



periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico tan pronto como sea posible tras descubrir la sobredosis. Se deben tomar otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario. Se informaron algunos casos de sobredosis. Un paciente recibió 150 mg/m<sup>2</sup> y otro recibió 200 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión de 1 h. Algunos pacientes presentaron neutropenia grave, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesia leve, y se recuperaron sin incidentes.

Ante la eventualidad de sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

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

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

#### CONSERVACION

Conservar a temperatura menor a 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

#### PRESENTACIONES

Docetaxel 20 mg/2ml se presenta en envases con un frasco ampolla.

Docetaxel 80 mg/8ml se presenta en envases con un frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° .....

Elaborado por: Zydus Hospira Oncology Private Ltd (ZHOPL), Ahmedabad 382 210, Gujarat, India.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 02/Feb/2017

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario - Etiqueta**

TAXESPIRA  
DOCETAXEL  
20 mg/2 ml

**Solución inyectable concentrada para perfusión intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE

VENCIMIENTO

Certificado N° ...

Pfizer SRL

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase primario - Etiqueta**

**TAXESPIRA  
DOCETAXEL  
80 mg/8 ml**

**Solución inyectable concentrada para perfusión intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE

VENCIMIENTO

Certificado N° ...

Pfizer SRL

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

TAXESPIRA  
DOCETAXEL  
20 mg/2 mL

Solución inyectable concentrada para perfusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria India

**COMPOSICION**

Cada frasco ampolla contiene: Docetaxel anhidro 20 mg. Excipientes: Etanol anhidro 0,46 ml, ácido cítrico anhidro 8 mg, polisorbato 80 520 mg, polietilenglicol 300 c.s.p. 2,0 ml.

El contenido de etanol anhidro es de 18,25% (p/v).

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura menor a 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

**PRESENTACIÓN:** TAXESPIRA 20 mg/2 ml se presenta en envases con un frasco ampolla.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Elaborado por: Zydus Hospira Oncology Private Ltd (ZHOP), Ahmedabad 382 210, Gujarat, India.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULOS**

**Envase secundario**

TAXESPIRA  
DOCETAXEL  
80 mg/8 mL

Solución inyectable concentrada para perfusión intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria India

**COMPOSICION**

Cada frasco ampolla contiene: Docetaxel anhidro 80 mg. Excipientes: Etanol anhidro 1,84 ml, ácido cítrico anhidro 32 mg, polisorbato 80 2,08 g, polietilenglicol 300 c.s.p. 8,0 ml.

El contenido de etanol anhidro es de 18,25% (p/v).

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura menor a 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

**PRESENTACIÓN:** TAXESPIRA 80 mg/8 ml se presenta en envases con un frasco ampolla.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

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

Elaborado por: Zydus Hospira Oncology Private Ltd (ZHOPL), Ahmedabad 382 210, Gujarat, India.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

  
anmat  
Pfizer S.R.L.  
CUIT 30503518518  
Gerencia

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Buenos Aires, 11 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 223**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58602**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6469

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TAXESPIRA

Nombre Genérico (IFA/s): DOCETAXEL

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

DOCETAXEL 20 mg
-----------------

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ETANOL ANHIDRO 0,46 ml ACIDO CITRICO ANHIDRO 8 mg POLISORBATO 80 520 mg POLIETILENGLICOL 300 CSP 2 ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD02

Acción terapéutica: Agente Antineoplásico

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Cáncer de mama Taxespira en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos. La eficacia de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) se basa en una mejor supervivencia sin enfermedad y una mejor supervivencia general en comparación con la combinación de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC). Sin embargo, no se ha demostrado del todo el beneficio positivo de TAC en pacientes con 4 ganglios o más, puesto que las diferencias en la supervivencia sin enfermedad (disease-free survival, DFS) y la supervivencia general (overall survival, OS) entre TAC y FAC no fueron significativas desde el punto de vista estadístico en el estrato de 4 ganglios o más. Taxespira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Taxespira en combinación con doxorubicina como primera línea de tratamiento debe reservarse para pacientes con enfermedad potencialmente mortal (como enfermedad metastásica visceral o pulmonar). Taxespira en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tras la ineficacia de la quimioterapia anterior con antraciclinas. Cáncer de pulmón amicrocítico Taxespira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón amicrocítico localmente avanzado o metastásico, como monoterapia o en combinación con derivados de platino. Cáncer de ovario Taxespira está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras la ineficacia de la primera línea de quimioterapia o una línea posterior. Cáncer de próstata Taxespira en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente del andrógeno (resistente a las hormonas). Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello Taxespira está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso recidivante y/o metastásico de cabeza y cuello tras la ineficacia de un régimen quimioterapéutico anterior. Taxespira se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

### **3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

#### **Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

##### **a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD	PLOT N° 3, ZONA ECONÓMICA ESPECIALIZADA EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA, CALLE SARKHEJ- BAVLA (N.H-NO.8A), MATODA, SANAND, DISTRITO AHMEDABAD-382 213	GUJARAT	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD	PLOT N° 3, ZONA ECONÓMICA ESPECIALIZADA EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA, CALLE SARKHEJ- BAVLA (N.H-NO.8A), MATODA, SANAND, DISTRITO AHMEDABAD-382 213	GUJARAT	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD	PLOT N° 3, ZONA ECONÓMICA ESPECIALIZADA EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA, CALLE SARKHEJ- BAVLA (N.H-NO.8A), MATODA, SANAND, DISTRITO AHMEDABAD-382 213	GUJARAT	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

**d)Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	7321/17	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

Nombre comercial: TAXESPIRA

Nombre Genérico (IFA/s): DOCETAXEL

Concentración: 80 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
DOCETAXEL 80 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ETANOL ANHIDRO 1,84 ml
ACIDO CITRICO ANHIDRO 32 mg
POLISORBATO 80 2,08 g
POLIETILENGLICOL 300 CSP 8 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por envase secundario: ESTUCHE QUE CONTIENE 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**FORMA RECONSTITUIDA**

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01CD02

Acción terapéutica: Agente Antineoplásico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Cáncer de mama Taxespira en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos. La eficacia de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) se basa en una mejor supervivencia sin enfermedad y una mejor supervivencia general en comparación con la combinación de fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC). Sin embargo, no se ha demostrado del todo el beneficio positivo de TAC en pacientes con 4 ganglios o más, puesto que las diferencias en la supervivencia sin enfermedad (disease-free survival, DFS) y la supervivencia general (overall survival, OS) entre TAC y FAC no fueron significativas desde el punto de vista estadístico en el estrato de 4 ganglios o más. Taxespira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Taxespira en combinación con doxorubicina como primera línea de tratamiento debe reservarse para pacientes con enfermedad potencialmente mortal (como enfermedad metastásica visceral o pulmonar). Taxespira en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tras la ineficacia de la quimioterapia anterior con antraciclinas. Cáncer de pulmón amicrocítico Taxespira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón amicrocítico localmente avanzado o metastásico, como monoterapia o en combinación con derivados de platino. Cáncer de ovario Taxespira está indicado para el tratamiento del carcinoma metastásico de ovario tras la ineficacia de la primera línea de quimioterapia o una línea posterior. Cáncer de próstata Taxespira en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente del andrógeno (resistente a las hormonas). Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Taxespira está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso recidivante y/o metastásico de cabeza y cuello tras la ineficacia de un régimen quimioterapéutico anterior. Taxespira se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD	PLOT N° 3, ZONA ECONÓMICA ESPECIALIZADA EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA, CALLE SARKHEJ-BAVLA (N.H-NO.8A), MATODA, SANAND, DISTRITO AHMEDABAD-382 213	GUJARAT	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD	PLOT N° 3, ZONA ECONÓMICA ESPECIALIZADA EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA, CALLE SARKHEJ-BAVLA (N.H-NO.8A), MATODA, SANAND, DISTRITO AHMEDABAD-382 213	GUJARAT	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ZYDUS HOSPIRA ONCOLOGY PRIVATE LTD	PLOT N° 3, ZONA ECONÓMICA ESPECIALIZADA EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA, CALLE SARKHEJ-BAVLA (N.H-NO.8A), MATODA, SANAND, DISTRITO AHMEDABAD-382 213	GUJARAT	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

##### d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	7321/17	CARLOS BERG 3635/50/69/71 EDIFICIO 1	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de origen: INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000260-17-0



CHIALE Carlos Alberto  
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA