



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

1899

DISPOSICIÓN N°

BUENOS AIRES, 03 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011139-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL SOL IMA / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg - 80 mg, aprobada por Certificado N° 53.374.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MCA



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

DISPOSICIÓN N°

**1899**

Que a fojas 298 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOCETAXEL SOL IMA / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg - 80 mg, aprobada por Certificado N° 53.374 y Disposición N° 6674/06, propiedad de la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 262 a 279, para los rótulos, de fojas 220 a 261, para los prospectos y de fojas 280 a 297, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6674/06 los rótulos autorizados por las fojas 262, 265, 268 y 271, los prospectos autorizados por las fojas 220 a 233 y la información

*1000*



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

DISPOSICIÓN Nº **1899**

para el paciente autorizada por las fojas 280 a 285, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

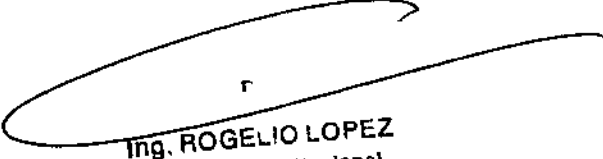
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.374 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011139-14-1

DISPOSICIÓN Nº **1899**

Jfs

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

hora



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**1899**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.374 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOCETAXEL SOL IMA / DOCETAXEL,  
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE,  
DOCETAXEL 20 mg - 80 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6674/06.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-005789-03-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 6674/06.	Rótulos de fs. 262 a 279, corresponde desglosar fs. 262, 265, 268 y 271. Prospectos de fs. 220 a 261, corresponde desglosar de fs. 220 a 233. Información para el paciente de fs. 280 a 297, corresponde desglosar de fs. 280 a 285.

Mora



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

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

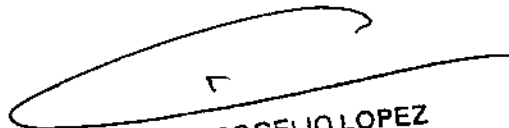
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.374 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..03.MAR.2015...

Expediente Nº 1-0047-0000-011139-14-1

DISPOSICIÓN Nº

**1899**

Jfs

  
Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

17/03

1899



**PROYECTO DE PROSPECTO  
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

03 MAR 2015

**DOCETAXEL SOL IMA**

**DOCETAXEL 20 mg**

**DOCETAXEL 80 mg**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o al farmacéutico del hospital o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es docetaxel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar docetaxel
3. Cómo usar docetaxel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de docetaxel
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es docetaxel y para qué se utiliza**

El docetaxel es una sustancia procedente de las del árbol del tejo. Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docetaxel ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, docetaxel puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de nódulos linfáticos, docetaxel se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, docetaxel puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, docetaxel se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

1577

- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar docetaxel

NO deben administrarle docetaxel si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de docetaxel; si el número de glóbulos blancos de la sangre es demasiado bajo; o tiene una enfermedad hepática grave.

### Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con docetaxel, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir docetaxel. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

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

Durante el tratamiento, usted puede recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

### Uso de docetaxel con otros medicamentos

Por favor, diga a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que docetaxel o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

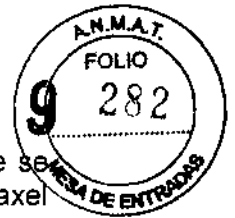
Docetaxel **NO** debe ser administrado si está embarazada a menos que esté claramente indicado por su médico.

No puede proceder a la lactancia mientras se esté tratando con docetaxel.

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia ya que docetaxel puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

Si usted es un hombre en tratamiento con docetaxel, se le recomienda no engendrar

4899



un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

### **3. Cómo usar docetaxel**

Docetaxel le será administrado por un profesional sanitario.

### **Dosis habitual**

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

### **Forma y vía de administración**

Docetaxel se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

### **Frecuencia de administración**

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a docetaxel. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

### **4. Posibles efectos adversos**

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

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes de docetaxel, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio,

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

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

- sofocos, reacciones en la piel, picores,
- opresión en el tórax; dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda

MOA



189



- presión sanguínea disminuida.
- Pueden aparecer otras reacciones más graves.

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

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

**Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- infecciones, descenso en el número de glóbulos rojos (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas,
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente) enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede hacer que la piel se pele (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

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

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis sequedad de boca dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

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

- desvanecimientos

1002

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

#### **Frecuencia no conocida:**

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar)
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución del sodio en su sangre.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **5. Conservación de docetaxel**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y viales. Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La solución premezcla debe utilizarse inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante 8 horas cuando se almacena bien entre 2°C y 8°C ó bien a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

La solución para perfusión debe ser utilizada dentro del periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6 Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de docetaxel**

- El principio activo es docetaxel. Cada vial de concentrado contiene 80 mg y 20 mg de docetaxel y polisorbato 80.

##### **Composición del vial de disolvente**

Agua para inyección y alcohol absoluto.

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

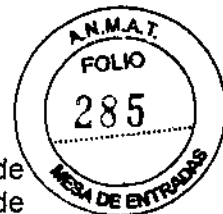
Docetaxel concentrado para solución para perfusión es una solución viscosa transparente, entre amarillo y amarillo-pardo.

##### **Cada envase contiene**

Frasco ampolla monodosis de docetaxel 80 mg/2,0 ml y frasco ampolla monodosis de 6 ml de solvente. Ambos se expenden juntos en un envase tipo blister, dentro de una caja.

MCA

1899



Frasco ampolla monodosis de docetaxel 20 mg/0,5 ml y frasco ampolla monodosis de 1,5 ml de solvente. Ambos se expenden juntos en un envase tipo blíster, dentro de una caja.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 53.374

Fecha de la última revisión: octubre 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Palpa 2862, C1426DPB,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

MA



**PROYECTO DE ESTUCHE  
DOCETAXEL SOL IMA  
DOCETAXEL 20 mg**

**DOCETAXEL SOL IMA  
DOCETAXEL 20 mg**  
Solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de docetaxel 20 mg contiene:  
Docetaxel anhidro 20 mg  
Excipientes: polisorbato 80 c.s.

Cada frasco ampolla de solvente de docetaxel 20 mg contiene:  
Alcohol absoluto, agua para inyección c.s.p. 1,5 ml

Contenido: 1 frasco ampolla con concentrado y 1 frasco ampolla con solvente

Conservación: Entre 2°C y 8°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

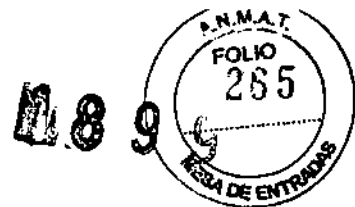
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 53.374

Industria Argentina  
Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:  
Venc:

MA



**PROYECTO DE ESTUCHE  
DOCETAXEL SOL IMA  
DOCETAXEL 80 mg**

**DOCETAXEL SOL IMA  
DOCETAXEL 80 mg**  
Solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de docetaxel 80 mg contiene:  
Docetaxel anhidro 80 mg  
Excipientes: polisorbato 80 c.s.

Cada frasco ampolla de solvente de docetaxel 80 mg contiene:  
Alcohol absoluto, agua para inyección c.s.p. 6 ml

Contenido: 1 frasco ampolla con concentrado y 1 frasco ampolla con solvente

Conservación: Entre 2°C y 8°C, protegido de la luz

Indicaciones, posología y otras informaciones: ver prospecto adjunto

Todo medicamento debe permanecer alejado de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 53.374

Industria Argentina  
Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C1426DPB, Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires, República Argentina. Tel: (54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674

Lote:  
Venc:

1107



**PROYECTO DE ETIQUETA  
SOLVENTE DE DOCETAXEL SOL IMA  
SOLVENTE DE DOCETAXEL 20 mg**

**SOLVENTE DOCETAXEL SOL IMA  
SOLVENTE DE DOCETAXEL 20 mg**  
Solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de solvente de docetaxel 20 mg contiene:  
Alcohol absoluto, agua para inyección c.s.p. 1,5 ml

Conservación: Conservación: Entre 2°C y 8°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 53.374

Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Lote:  
Venc:

MA

**PROYECTO DE ETIQUETA  
SOLVENTE DE DOCETAXEL SOL IMA  
SOLVENTE DE DOCETAXEL 80 mg**

**SOLVENTE DOCETAXEL SOL IMA  
SOLVENTE DE DOCETAXEL 80 mg**  
Solución inyectable  
Venta bajo receta archivada

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de solvente de docetaxel 80 mg contiene:  
Alcohol absoluto, agua para inyección c.s.p. 6 ml

Conservación: Conservación: Entre 2°C y 8°C, protegido de la luz

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 53.374

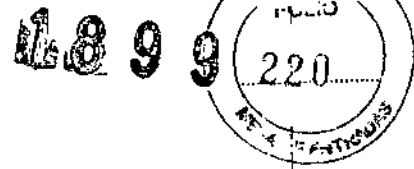
Elaborado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Lote:  
Venc:

MOA



**PROYECTO DE PROSPECTO  
DOCETAXEL SOL IMA**



**DOCETAXEL SOL IMA**

**DOCETAXEL 20 mg**

**DOCETAXEL 80mg**

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de docetaxel 20 mg contiene:

Docetaxel anhidro 20 mg

Excipientes: polisorbato 80 c.s.

Cada frasco ampolla de solvente de docetaxel 20 mg contiene:

Alcohol absoluto, agua para inyección c.s.p. 1,5 ml

Cada frasco ampolla de docetaxel 80 mg contiene:

Docetaxel anhidro 80 mg

Excipientes: polisorbato 80 c.s.

Cada frasco ampolla de solvente de docetaxel 80 mg contiene:

Alcohol absoluto, agua para inyección c.s.p. 6 ml

**INDICACIONES**

**Cáncer de mama**

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos, cáncer de mama operable de nódulos negativos.

En pacientes con cáncer de mama operable de nódulos negativos, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a pacientes candidatos de recibir quimioterapia de acuerdo a los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del cáncer de mama precoz.

Docetaxel en combinación con doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

Docetaxel utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

Docetaxel en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Mon



Docetaxel en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

#### **Cáncer de pulmón no microcítico**

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

Docetaxel en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no resecable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad.

#### **Cáncer de próstata**

Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.

#### **Adenocarcinoma gástrico**

Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

#### **Cáncer de cabeza y cuello**

Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado.

#### **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa.

#### **Dosis recomendada**

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

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

Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

#### **Cáncer de mama**

Para el tratamiento en adyuvancia de cáncer de mama operable de nódulos positivos y nódulos negativos, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> administrado 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC) (ver también Ajustes de dosis durante el tratamiento).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la dosis recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m<sup>2</sup>. En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la

189



10/11

perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

222

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es  $75 \text{ mg/m}^2$  cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de  $1.250 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

### **Cáncer de pulmón no microcítico**

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de  $75 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel, seguido inmediatamente de  $75 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para un tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de  $75 \text{ mg/m}^2$ , como agente único.

### **Cáncer de próstata**

La dosis recomendada de docetaxel es de  $75 \text{ mg/m}^2$ . Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

### **Adenocarcinoma gástrico**

La dosis recomendada es  $75 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de  $75 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de  $750 \text{ mg/m}^2$  de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino.

El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica.

### **Cáncer de cabeza y cuello**

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica.

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia:

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es  $75 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de  $75 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de  $750 \text{ mg/m}^2$  de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia:

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es  $75 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de  $100 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de  $1000 \text{ mg/m}^2$  de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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

#### **General**

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de  $1.500 \text{ células/mm}^3$ . En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos <

100

500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

**Terapia adyuvante para cáncer de mama**

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

**En combinación con cisplatino**

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm<sup>3</sup>, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

**En combinación con capecitabina**

Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina. En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad de Grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original. En pacientes que desarrollan toxicidad de Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1 y continuando el tratamiento con 55 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel. En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel. Para las modificaciones poso lógicas de trastuzumab, ver la ficha técnica de trastuzumab.

**En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo**

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

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

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

109

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

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

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

**Poblaciones especiales**

**Pacientes con alteración hepática**

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

**Población pediátrica**

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Docetaxel no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

**Pacientes de edad avanzada**

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto.

Las contraindicaciones de otros fármacos se aplican asimismo cuando se combinan con docetaxel.

MCA

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

### Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea  $\geq$  a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

En caso de neutropenia grave (500 células/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF en profilaxis para atenuar el riesgo de neutropenia con complicaciones (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica).

Los pacientes que reciban TCF se deben vigilar estrechamente.

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), la neutropenia febril y/o infección neutropénica se desarrolló en un menor índice cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis primaria. Debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria para los pacientes de cáncer de mama que reciben terapia adyuvante con TAC, para reducir el riesgo de una neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente.

### Reacciones de hipersensibilidad

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

### Reacciones cutáneas

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido de descamación. Se han notificado síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que han conducido a la interrupción o supresión del tratamiento con docetaxel.

### Retención de líquidos

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

A00

**Trastornos respiratorios**

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

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de los mismos, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, ser investigados de forma inmediata, y ser tratados de forma apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que se disponga del diagnóstico. El uso de tratamiento de soporte temprano podría ayudar a mejorar la enfermedad. Se debe evaluar detenidamente el beneficio de la continuación del tratamiento con docetaxel.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

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

En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

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

**Pacientes con insuficiencia renal**

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

**Sistema Nervioso**

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis.

**Toxicidad cardíaca**

Se ha descrito fallo cardíaco en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderado a grave y se ha asociado con muerte.

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

**Trastornos oculares**

100

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con deterioro de la visión deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. En caso de que se diagnostique EMC, el tratamiento con docetaxel debe interrumpirse, e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

#### **Otras**

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, también al menos durante 6 meses después de su finalización. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol).

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

Debe considerarse el uso de G-CFS y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia comprometida (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección).

#### **Reacciones gastrointestinales**

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

#### **Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)**

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva durante la terapia y durante el periodo de seguimiento. En pacientes tratados con el régimen TAC para cáncer de mama con afectación ganglionar, el riesgo de ICC ha mostrado ser superior durante el primer año después del tratamiento.

#### **Leucemia**

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

#### **Pacientes con 4 ó + nódulos**

Como el beneficio observado en pacientes con 4 ó + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la supervivencia libre de enfermedad (DFS) y supervivencia global (OS), la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + nódulos no está completamente demostrada en el análisis final.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años de edad en tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida son escasos.

#### **INTERACCIONES**

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

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4. En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la

MOA

1890  
227

coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce a una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que la prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

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

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. Datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

### Lactancia

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

### Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

### Fertilidad

En estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina.

Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

## REACCIONES ADVERSAS

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





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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis. Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

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

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

Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

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

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena.

Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

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

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

##### *Trastornos del sistema nervioso*

MOA

89230

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

fueron reversibles en 21 días.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

**SOBREDOSIS**

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

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD 02

**Mecanismo de acción**

El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

Se ha comprobado *in vitro* que docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.

**Efectos farmacodinámicos**

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

**Propiedades farmacocinéticas**

Absorción

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer tras la administración de 20-115 mg/m<sup>2</sup>, en estudios de fase 1. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con

MOA

semividas para las fases  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta del docetaxel desde el compartimento periférico.

#### Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 mcg/ml con una AUC correspondiente de 4,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/ m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

#### Eliminación

Un estudio con <sup>14</sup>C-docetaxel se ha realizado en tres pacientes con cáncer. El docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces, después de un metabolismo oxidativo del grupo éster terc-butilo mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente el 6% y el 75% de la radiactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

#### Poblaciones especiales

##### *Edad y sexo*

Se ha realizado con docetaxel el análisis farmacocinético de una población de 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo eran muy próximos a los estimados a partir de los estudios de fase 1. La farmacocinética del docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

##### *Insuficiencia hepática*

En un pequeño número de pacientes (n = 23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT  $\geq 1,5$  veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina  $\geq 2,5$  veces el límite superior del rango normal), el aclaramiento total descendió hasta un 27% de media (ver sección 4.2).

##### *Retención de líquidos*

El aclaramiento del docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no se dispone de ningún dato en pacientes con retención de líquidos grave.

#### Tratamiento combinado

##### *Doxorubicina*

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

##### *Capecitabina*

El estudio en fase 1 para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel (C<sub>max</sub> y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

##### *Cisplatino*

MOA

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

#### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no presentó ninguna influencia sobre la farmacocinética de cada medicamento por separado.

#### *Prednisona y dexametasona*

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes.

#### *Prednisona*

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

### **ESTABILIDAD Y RECOMENDACIONES PARA ALMACENAMIENTO**

Los viales sin abrir de docetaxel se mantendrán estables hasta la fecha de vencimiento que se indica en el envase, si los almacena en refrigerador a 2 –8 °C y se los protege de la luz brillante. El congelamiento no afecta al producto en forma adversa.

Almacenar los viales sin abrir en el refrigerador, a una temperatura entre 2 –8 °C. Retener en el envase el original para proteger de la luz brillante.

Solución de premezcla: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 8 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Solución para perfusión: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **PREPARACIÓN Y PRECAUCIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN**

Docetaxel es un medicamento antineoplásico y al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones en su manipulación y en la preparación de las soluciones de docetaxel. Se recomienda utilizar guantes.

Si se produce contacto con la piel, tanto si es del concentrado de docetaxel como si es de la solución premezcla o de la solución de perfusión, debe procederse inmediatamente a un lavado minucioso de la piel con agua y jabón. Si el concentrado de docetaxel solución premezcla o solución de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y concienzudamente con agua.

#### Preparación para la administración intravenosa

##### Preparación de la solución premezcla de docetaxel

Sacar el número necesario de envases de docetaxel y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para docetaxel, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.

Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de docetaxel.

Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al

Mora

menos 45 segundos. No agitar.

Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

#### Preparación de la solución de perfusión

Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución premezcla.

Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa de perfusión sin PVC de 250 ml, que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión.

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

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

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

Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla y la solución de perfusión de docetaxel se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

#### **PRESENTACIONES**

Se halla disponible en las siguientes concentraciones:

Frasco ampolla monodosis de docetaxel 80 mg/2,0 ml y frasco ampolla monodosis de 6 ml de solvente. Ambos se expenden juntos en un envase tipo blister, dentro de una caja.

Frasco ampolla monodosis de docetaxel 20 mg/0,5 ml y frasco ampolla monodosis de 1,5 ml de solvente. Ambos se expenden juntos en un envase tipo blister, dentro de una caja.

**Este medicamento deber ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.  
Certificado N°: 53.374

Fecha de la última revisión: julio 2014

Laboratorios IMA S.A.I.C.  
Palpa 2862, C1426DPB,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
(54 11) 4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. 12.674



100%