



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-72343119-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-72343119-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOXETAL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg/ 0,5 ml – 80 mg/2 ml; aprobado por Certificado N° 47.643.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOXETAL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, DOCETAXEL 20 mg/0,5 ml – 80 mg/2 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo 20 mg/0,5 ml: IF-2023-00886842-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 20 mg/0,5 ml UHE: IF-2023-00886690-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 80 mg/2 ml: IF-2023-00886519-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 80 mg/2 ml UHE: IF-2023-00886397-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-00886961-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-00887095-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.643, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de 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.

EX-2022-72343119-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL 20 mg/0,5 ml
Solución Inyectable
Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Acido cítrico anhidro	1,0 mg
Polisorbato 80	513,4 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Etanol	0,195 ml
Agua para inyectables	1,500 ml

Advertencia: Requiere dilución.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar refrigerado a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz.

La solución de premezcla es estable durante un período de 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

El reconstituido puede ser conservado por 4 horas entre 2°C y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

Se admiten cortos períodos de tiempo a temperatura hasta 30°C solo para permitir el transporte o el acopio temporario fuera de la conservación en frío.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla con su respectiva ampolla diluyente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 47.643

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3, 519, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

**LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.
LABORATORIOS RONTAG S.A.
LABORATORIOS LABINCA S.A.
MICROSULES ARGENTINA S.A DE S.C.I.I.A.**

Acondicionamiento secundario

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF
ANDREANI LOGISTICAS.A.**

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 5 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyentes.

Fecha de última revisión...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-72343119- RICHMOND - Rotulos 20MG - Certificado N47.643

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:59 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL 20 mg/0,5 ml
Solucion Inyectable
Vía intravenosa

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Acido cítrico anhidro	1,0 mg
Polisorbato 80	513,4 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Etanol	0,195 ml
Agua para inyectables	1,500 ml

Advertencia: Requiere dilución.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar refrigerado a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz.

La solución de premezcla es estable durante un período de 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

El reconstituido puede ser conservado por 4 horas entre 2°C y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

Se admiten cortos períodos de tiempo a temperatura hasta 30°C solo para permitir el transporte o el acopio temporario fuera de la conservación en frío.

PRESENTACION

Envase conteniendo 10 frascos- ampolla con sus respectivas ampollas de diluyente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 47.643

LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3, 519, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. de Buenos Aires

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.
LABORATORIOS RONTAG S.A.
LABORATORIOS LABINCA S.A.
MICROSULES ARGENTINA S.A DE S.C.I.I.A.

Acondicionamiento secundario

LABORATORIOS RICHMOND SACIF
ANDREANI LOGISTICAS.A.

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 20 y 50 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyente.

Fecha de última revisión...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-72343119- RICHMOND - Rotulos 20MG UHE - Certificado N47.643

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:47 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

DOCETAXEL 80 mg/ 2ml Solución Inyectable Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Acido cítrico anhidro	4,0 mg
Polisorbato 80	2053,6 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Etanol	0,780 ml
Agua para inyectables	6,000 ml

Advertencia: Requiere dilución.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar refrigerado a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz.

La solución de premezcla es estable durante un período de 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

El reconstituido puede ser conservado por 4 horas entre 2°C y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

Se admiten cortos períodos de tiempo a temperatura hasta 30°C solo para permitir el transporte o el acopio temporario fuera de la conservación en frío.

PRESENTACION

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla con su respectiva ampolla diluyente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 47.643

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3, 519, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. de Buenos Aires)**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.
LABORATORIOS RONTAG S.A.
LABORATORIOS LABINCA S.A.
MICROSULES ARGENTINA S.A DE S.C.I.I.A.**

Acondicionamiento secundario

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF
ANDREANI LOGISTICAS.A.**

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 5 frascos-ampolla.

Fecha de última revisión...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-72343119- RICHMOND - Rotulos 80MG - Certificado N47.643

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:34 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL 80 mg/ 2ml
Solucion Inyectable
Vía intravenosa

Uso hospitalario exclusivo

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	80,000 mg
Ácido cítrico anhidro	4,000 mg
Polisorbato 80	2053,600 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Etanol	0,780 ml
Agua para inyectables	6,000 ml

Advertencia: Requiere dilución.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar refrigerado a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz.

La solución de premezcla es estable durante un período de 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

El reconstituido puede ser conservado por 4 horas entre 2°C y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

Se admiten cortos períodos de tiempo a temperatura hasta 30°C solo para permitir el transporte o el acopio temporario fuera de la conservación en frío.

PRESENTACION

Envase conteniendo 10 frascos – ampolla con sus respectivas ampollas de diluyente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 47.643

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3, 519, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.
LABORATORIOS RONTAG S.A.
LABORATORIOS LABINCA S.A.
MICROSULES ARGENTINA S.A DE S.C.I.I.A.**

Acondicionamiento secundario

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF
ANDREANI LOGISTICAS.A.**

Nota: Igual texto se repetirá en las presentaciones de envases conteniendo 20 y 50 frascos-ampolla con sus respectivas ampollas diluyente.

Fecha de última revisión...



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-72343119- RICHMOND - Rotulos 80MG UHE - Certificado N47.643

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 13:26:22 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DOXETAL
DOCETAXEL 20 mg/0,5ml, 80 mg/2ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Docetaxel 20 mg/0,5 ml

Cada frasco ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	20,000 mg
Acido cítrico anhidro	1,000 mg
Polisorbato 80	513,400 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Etanol	0,195 ml
Agua para inyectables	1,500 ml

Docetaxel 80 mg/2,0 ml

Cada frasco ampolla contiene:

Docetaxel anhidro	80,000 mg
Ácido cítrico anhidro	4,000 mg
Polisorbato 80	2053,600 mg

Cada ampolla de diluyente contiene:

Etanol	0,780 ml
Agua para inyectables	6,000 ml

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antineoplásico, del grupo de los taxanos.
Código ATC: L01CD

INDICACIONES

Docetaxel está indicado para:

Cáncer de mama

Doxetal en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como adyuvante en el tratamiento de pacientes con:

- cáncer de mama operable con afectación ganglionar
- cáncer de mama operable sin afectación ganglionar

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

Doxetal 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.

Doxetal, 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.

Doxetal 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.

Doxetal 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

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

Doxetal 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

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

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Doxetal 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

Doxetal 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

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.

Docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.

Docetaxel presenta una significativa actividad citotóxica *in vitro* contra líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la glicoproteína P codificada por el gen de resistencia a diversas drogas.

In vivo, docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental frente a injertos tumorales murinos y humanos.

Farmacocinética

Absorción

El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas para las fases α , β y γ de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta del docetaxel desde el compartimento periférico.

Distribución

Con la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 µg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 µg.h/ml. Los valores medios para el clearance corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario son de 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La

variación interindividual del clearance corporal total es aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

Eliminación

Docetaxel se elimina 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 es de aproximadamente el 6% y el 75% de la dosis administrada, respectivamente. Aproximadamente el 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excreta durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACION

El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo deber 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 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.

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es dexametasona oral 8 mg 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel

Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

-Cáncer de mama

Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrado 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la posología recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m². En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m² de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² 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 perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar el prospecto de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas, seguido de un periodo de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver prospecto 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 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para un tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m², como agente único.

-Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos. La prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día se puede administrar de forma continua.

-Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m² 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. En algunos ensayos clínicos, los pacientes que recibieron docetaxel también recibieron antibióticos como profilaxis.

- *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 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² 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 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² 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.

Para las modificaciones de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver los prospectos correspondientes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

-General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³.

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

-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/m² para todos los ciclos posteriores.

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m².

-En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver prospecto correspondiente.

-En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver el prospecto de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.
- En pacientes que desarrollan toxicidad en Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1 y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

Para las modificaciones posológicas de trastuzumab, ver el prospecto de 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/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². 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/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm³. 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:

Tabla 1- Modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo (5-FU)

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

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver sus prospectos respectivos.

En los ensayos 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/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². 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 rangonormal 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 ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de 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 disponen de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica

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

Precauciones para la preparación y administración

Docetaxel es una droga antineoplásica y, como con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tenerse precaución cuando se manipulan y preparan soluciones de docetaxel. Se recomienda el uso de guantes.

Si docetaxel concentrado o la solución para perfusión con la piel, lavar inmediata y profundamente con agua y jabón.

Si docetaxel concentrado o la solución para perfusión entraran en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediata y profundamente con agua.

Docetaxel requiere dilución previamente a la administración.

Siga las instrucciones de preparación proporcionadas debajo.

A) Preparación de la solución premezclada:

1. Retirar del refrigerador el número apropiado de frascos ampolla de docetaxel solución inyectable y de diluyente. Dejar los frascos ampolla a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.

2. Retirar asépticamente los contenidos íntegros del frasco ampolla de diluyente con una jeringa y transferirlo al frasco ampolla de docetaxel solución inyectable.

3. Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.

4. Dejar mezclar el frasco ampolla de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente y, a continuación comprobar que la mezcla es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso luego de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezclada contiene una concentración de 10 mg/ml de docetaxel y es estable durante 8 hs entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

Nota: Ambos frascos ampolla (docetaxel solución concentrada y el frasco ampolla de diluyente) son sobrellenados.

Esto asegurará una concentración de premezcla final de 10 mg de docetaxel/ml.

Este sobrellenado compensa la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla, debido a la formación de espuma, la adhesión a las paredes del vial, y los

"volúmenes muertos" y asegura que tras la dilución con todo el contenido del frasco ampolla de disolvente correspondiente a docetaxel 20 mg/0,5 ml y 80 mg/2,0 ml, halla un volumen mínimo extraíble de premezcla de 2 ml y 8 ml respectivamente, conteniendo una concentración en ambos casos de 10 mg/ml.

B) Preparación de la solución de infusión:

1. Retirar asépticamente la cantidad requerida de la solución premezclada de docetaxel (10 mg de docetaxel/ml.) con una jeringa calibrada e inyectar el volumen requerido de solución premezclada dentro de una bolsa o frasco de infusión de 250 ml., que contenga una solución de cloruro de sodio 0.9% o solución de glucosa 5% para producir una concentración final de 0.3 a 0.74 mg/ml. Tener en cuenta que se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida de un paciente.

Si se requiere una dosis mayor de 200 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de infusión para que no se exceda la concentración de 0.74 mg/ml de docetaxel.

2. Mezclar la bolsa o frasco de infusión por rotación manual.

3. Como todos los productos parenterales, docetaxel debe ser inspeccionado visualmente por problemas de presencia de partículas o decoloración previamente a la administración, siempre que la solución y el envase lo permita. Si docetaxel solución premezclada para inyección o solución para infusión no son claras o parecen tener precipitados, las soluciones deben ser descartadas.

Docetaxel solución para infusión debe ser administrado intravenosamente, tan pronto como sea posible luego de su preparación, mediante una perfusión de 1 hora bajo temperatura ambiente y condiciones normales de iluminación.

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con equipamiento de PVC o dispositivos usados para preparar soluciones para infusión. Con el objeto de minimizar la exposición del paciente al DEHP (di-2-etilexil ftalato), que puede ser cedido de las bolsas o sets de infusión de PVC, la solución de docetaxel diluida debe conservarse en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrada a través de sets de administración revestidos de polietileno.

Estabilidad:

La solución premezclada de docetaxel es estable durante 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

La dilución final de docetaxel para infusión (ya sea en solución de cloruro de sodio 0.9 % o solución de glucosa 5%) es estable durante 4 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³.

Pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no se dispone de datos al respecto

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

ADVERTENCIAS

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

Riesgo de intoxicación alcohólica

Una búsqueda en la base de datos sobre eventos adversos y la literatura médica identificó tres casos de intoxicación alcohólica con docetaxel. En dichos casos hubo una contundente relación temporal entre las infusiones de docetaxel y los síntomas de intoxicación alcohólica. Dos pacientes tuvieron intoxicación alcohólica durante la infusión y un paciente la tuvo durante las 24 horas posteriores a la administración del medicamento. En un caso, los síntomas de la intoxicación alcohólica fueron breves. En otro caso, los síntomas desaparecieron una vez que la paciente concluyó su tratamiento usando una infusión más lenta. En dos de los tres casos, quienes los reportaron expresaron que planeaban usar una formulación diferente de docetaxel con menor contenido de alcohol en tratamientos futuros.

Doxetal contiene etanol, también conocido como alcohol, que puede hacer que los pacientes se sientan intoxicados o ebrios durante y después del tratamiento. Los pacientes deben tener en cuenta, que debido al alcohol que contiene, docetaxel puede causar intoxicación. Los pacientes deben evitar conducir, operar maquinaria o realizar actividades peligrosas de una a dos horas después de una infusión de docetaxel. Además algunos medicamentos como analgésicos y pastillas para dormir pueden interactuar con el alcohol en la infusión de docetaxel y empeorar los efectos de la intoxicación.

En cada ampolla de disolvente, Doxetal® contiene entre un 10 %- 10,3% p/v de alcohol (etanol)

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 ≥ 1.500 células/mm³.

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

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 vigilados.

Reacciones gastrointestinales

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

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.

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

Retención de líquidos

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

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.

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

Se ha descrito falla cardíaca en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirrubicina). 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 el prospecto de trastuzumab.

Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (algunas veces mortal) en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubina, 5- fluorouracilo y/o ciclofosfamida.
Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

Trastornos oculares

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con deterioro de la visión deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo.

En caso de que se diagnostique EMC, el tratamiento con docetaxel debe interrumpirse, e iniciar un tratamiento adecuado.

Debe considerarse un tratamiento alternativo para el cáncer con agentes no taxanos.

Segundas neoplasias primarias

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Otras

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, al menos durante 6 meses después de su finalización.

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: 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 más ganglios: 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 + ganglios no está completamente demostrada en el análisis final.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

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, la terfenadina, el ketoconazol, la eritromicina y la troleandomicina. 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 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4

y se sabe que la prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

La unión del docetaxel a proteínas es elevada (> 95%). Aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* del docetaxel con medicaciones administradas conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, 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. Hay información que sugiere una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el clearance de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

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.

Se reportaron casos clínicos consistentes con un aumento de toxicidad con docetaxel cuando era combinado con ritonavir. El mecanismo involucrado en esta interacción es una inhibición por parte de ritonavir del CYP3A4, la isoenzima principal involucrada en el metabolismo de docetaxel. En base a una extrapolación de un estudio farmacocinético con ketoconazol en 7 pacientes, se debe considerar un 50% de reducción de la dosis de docetaxel si los pacientes requieren coadministración de un inhibidor fuerte de CYP3A4 como antifúngicos azoles, ritonavir y algunos macrólidos (claritromicina, telitromicina).

Toxicología, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Según la bibliografía consultada, docetaxel se ha mostrado mutagénico *in vitro* en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K1 y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Los efectos adversos sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. 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.

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

En ensayos preclínicos, docetaxel ha mostrado 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.

Lactancia

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.

Empleo en pediatría

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

Doxetal 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.

Empleo en ancianos

No hay instrucciones especiales para su uso en ancianos.

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 %.

Precauciones de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

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

Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

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

Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico

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

Precauciones de empleo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico

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

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

Empleo en insuficiencia hepática

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

En pacientes tratados con 100 mg/m² 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/m² 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 pacientes con adenocarcinoma gástrico en tratamiento con la combinación de cisplatino y 5-fluorouracilo y 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, no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

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

Empleo en insuficiencia renal

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pero se debe tener en cuenta que por el contenido de alcohol puede afectar esta capacidad.

Por tanto, se debe advertir a los pacientes del impacto potencial de la cantidad de alcohol y de los efectos adversos de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, e informarles para que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estos efectos adversos durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

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

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia, respectivamente
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o

prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

- 1276 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 545 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

Las reacciones adversas se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común del Instituto nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) y los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) 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 observa una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas de grado 4 (34% frente a 23%) en pacientes tratados 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 ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina.

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la 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 broncoespasmo 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 aparecen en la semana posterior a 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.

Tabla 2 - Reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Tabla 3 - Reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para docetaxel 75 mg/m² en monoterapia

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%) Retención de líquidos (grave: 0,8%) Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2%)

Tabla 4 - Reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

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

		Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%)	Aumento de ALT G3/4 (< 1%)
--	--	-------------------------------------------------------	----------------------------

Tabla 5 - Reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%) Anemia (G3/4: 6,9%) Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Falla cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%) Vómitos (G3/4: 7,6%) Diarrea (G3/4: 6,4%) Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Alteraciones de las uñas (grave 0,7%) Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%) Retención de líquidos (grave: 0,7%) Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%) Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%) Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

Tabla 6 - Reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%) Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Cefalea Disgeusia Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo Conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Falla cardíaca
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis Dolor faringolaríngeo Nasofaringitis Disnea Tos Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Vómitos Estreñimiento Estomatitis Dispepsia Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Eritema Rash Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor en extremidades Dolor óseo Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Edema periférico Pirexia Fatiga Inflamación de las mucosas Dolor; Síntomas catarrales Dolor torácico Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos cardiacos

Se ha notificado falla cardíaca sintomático en el 2,2% de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, comparado con el 0% de los pacientes a los que se les ha dado docetaxel en monoterapia.

En el grupo tratado con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Tabla 7 - Reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m² en combinación con capecitabina

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%) Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%) Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%) Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos Cefalea (G3/4: < 1%) Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%) Tos (G3/4: < 1%) Epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%) Diarrea (G3/4: 14%) Náuseas (G3/4: 6%) Vómitos (G3/4: 4%) Estreñimiento (G3/4: 1%) Dolor abdominal (G3/4: 2%) Dispepsia	Dolor abdominal superior; Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%) Alopecia (G3/4: 6%) Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas Onicosis (G3/4: 1%)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en extremidades (G3/4: < 1%) Dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%);	Letargo; Dolor
Exploraciones complementarias		Reducción de peso Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

Tabla 8 - Reacciones adversas en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración para docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%) Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%) Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%) Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardiaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%) Diarrea (G3/4: 1,2%) Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%) Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%) Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%) Retención de líquidos (grave 0,6%)	

Tabla 9- Reacciones adversas en cáncer de próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo para docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona y TDA

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

Tabla 10 - Reacciones adversas para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar y pacientes sin afectación ganglionar- datos conjuntos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%) Infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%) Neutropenia (G3/4: 59,2%) Trombocitopenia (G3/4: 1,6%) Neutropenia febril (G3/4:NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%) Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%) Neurotoxicidad (G3/4: 0%) Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%);	
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%) Estomatitis (G3/4: 6,0%) Vómitos (G3/4: 4,2%) Diarrea (G3/4: 3,4%) Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia persistente (:<3%) Alteración de la piel (G3/4: 0,6%) Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%) Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%) Pirexia (G3/4: NA) Edema periférico (G3/4: 0,2%)		

Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%) Disminución de peso (G3/4: 0,2%)	
-------------------------------	--	----------------------------------------------------------------	--

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

Trastornos del sistema nervioso

En el estudio con pacientes con afectación ganglionar, se inició neuropatía sensorial periférica durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el brazo TAC y en 15 pacientes (2%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 10 pacientes (1,3%) en el brazo TAC, y en 2 pacientes (0,3%) en el brazo FAC.

En el estudio en pacientes sin afectación ganglionar la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

Trastornos cardiacos

En el estudio TAX 316, 26 pacientes (3,5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC fallecieron debido a falla cardíaca.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio con pacientes con afectación ganglionar, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3%) del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes (87,6%) del brazo FAC.

Al final del periodo de seguimiento (mediana real de seguimiento de 8 años), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

En el estudio en pacientes sin afectación ganglionar, la alopecia que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento se observó que

continuaba en 49 pacientes (9,2 %) en el brazo TAC y 35 pacientes (6,7 %) en el brazo FAC. La alopecia relacionada con el medicamento del estudio empezó o empeoró durante el periodo de seguimiento en 42 pacientes (7,9 %) en el brazo TAC y 30 pacientes (5,8 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó alopecia que continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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

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

En el estudio en pacientes sin afectación ganglionar, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0%) en el brazo TAC tuvo edema periférico y se observó que continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC. El linfedema que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 5 pacientes (0,9%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento, se observó que el linfedema continuaba en 4 pacientes (0,8%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

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

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio con pacientes con afectación ganglionar, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 pacientes (0,4%) del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del brazo FAC. Un paciente (0,1%) en el brazo TAC y 1 paciente (0,1%) en el brazo FAC fallecieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes (0,3%) del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del brazo FAC.

Después de 10 años de seguimiento en el estudio en pacientes sin afectación ganglionar, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) en el brazo TAC. No se notificaron casos en los pacientes en el brazo FAC.

No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio en pacientes sin afectación ganglionar, la incidencia de neutropenia de Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria después de que fuera obligatorio.

Tabla 11 Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis primaria

	Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)	Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	2 (1,2)

Tabla 12 - Reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica Infección (G3/4: 11,7%).	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%) Neutropenia (G3/4: 83,2%) Trombocitopenia (G3/4: 8,8%) Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%) Náuseas (G3/4: 16%) Estomatitis (G3/4: 23,7%) Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%) Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%) Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash/picor (G3/4: 0,7%) Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%) Descamación cutánea (G3/4: 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 19,0%) Fiebre (G3/4: 2,3%) Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Tabla 13 - Reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en pacientes bajo quimioterapia de inducción seguida de radioterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%) Infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%) Anemia (G3/4: 9,2%) Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%) Estomatitis (G3/4: 4,0%) Diarrea (G3/4: 2,9%) Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%) Dolor abdominal; Dispepsia Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash/picor Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%) Retención de líquidos Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

Tabla 14 - Reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en pacientes bajo quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%) Anemia (G3/4: 12,4%) Trombocitopenia (G3/4: 4,0%) Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%) Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%) Estomatitis (G3/4: 20,7%) Vómitos (G3/4: 8,4%) Diarrea (G3/4: 6,8%) Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%) Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dispepsia (G3/4: 0,8%) Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%) Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%) Rash/picor	Sequedad de la piel Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%) Piresis (G3/4: 3,6%) Retención de líquidos (G3/4: 1,2%) Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

Experiencia poscomercialización

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel.

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

Trastornos cardíacos

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio. Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), algunas veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado, con un potencial desenlace mortal, casos raros de enterocolitis, incluyendo colitis, colitis isquémica, y enterocolitis neutropénica (frecuencia no conocida).

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal.

Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

Trastornos hepato biliares

Muy rara vez se han notificado casos de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones bullosas como eritema multiforme y reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

La retención de líquidos no está acompañada de episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Raramente se han notificado casos de deshidratación o de edema pulmonar.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea. Se ha notificado síndrome de lisis tumoral, potencialmente mortal (frecuencia no conocida).

Trastornos musculoesqueléticos

Se ha notificado miositis con docetaxel (frecuencia no conocida).

SOBREDOSIFICACION

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 un empeoramiento 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 sobredosificación. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962/6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.**

CONSERVACION

Conservar en heladera a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz brillante. La solución premezclada de docetaxel (10 mg de docetaxel/ml) y la solución final de docetaxel para infusión completamente preparada en solución de cloruro de sodio 0.9% ó solución de dextrosa 5% deben ser usadas tan pronto como sea posible. Sin embargo la solución premezclada es estable durante 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C y la solución final de docetaxel para infusión es estable durante 4 horas conservada en heladera entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C. El congelamiento no afecta la calidad del producto. Se admiten cortos períodos de tiempo a temperatura hasta 30°C solo para permitir el transporte o el acopio temporario fuera de la conservación en frío.

Nota: La dilución final de docetaxel para infusión (ya sea en solución de cloruro de sodio 0.9 % o solución de glucosa 5%) debe ser usado dentro de las 4 horas (incluyendo la hora utilizada para la administración intravenosa).

PRESENTACION

Se presenta en cajas conteniendo 1 y 5 frasco(s)-ampolla de Doxetal® junto con sus respectivas ampollas diluyentes . También se presenta en cajas conteniendo 10, 20 y 50 frascos - ampolla de Doxetal® junto con sus respectivas ampollas de diluyentes de uso hospitalario exclusivo.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 47.643**

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3, 519, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.
LABORATORIOS RONTAG S.A.
LABORATORIOS LABINCA S.A.
MICROSULES ARGENTINA S.A DE S.C.I.I.A.**

Acondicionamiento secundario

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF
ANDREANI LOGISTICAS.A.**

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

Fecha de última revisión





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-72343119- RICHMOND - prospectos - Certificado N47.643

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 13:27:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 13:27:09 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**DOXETAL®
DOCETAXEL 20mg/0,5ml y 80mg/2ml
Solución inyectable
Vía intravenosa**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Docetaxel de 20mg/0,5ml

Cada frasco - ampolla:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Acido cítrico anhidro	1,0 mg
Polisorbato 80	513,4 mg

Cada ampolla de diluyente:

Etanol	0,195 ml
Agua para inyectables	1,500 ml

Advertencia: Requiere dilución. Contiene alcohol.

Docetaxel 80mg/2ml

Cada frasco – ampolla:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Acido cítrico anhidro	4,0 mg
Polisorbato 80	2053,6 mg

Cada ampolla de diluyente:

Etanol	0,780 ml
Agua para inyectables	6,000 ml

Advertencia: Requiere dilución. Contiene alcohol.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar 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 farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿QUÉ ES DOXETAL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

El nombre de este medicamento es Doxetal®. Su denominación común es docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo.

Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

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

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

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DOXETAL®?

No se le debe administrar Doxetal®

- Si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Doxetal®.

- Si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- Si tiene una enfermedad hepática grave.

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Doxetal®, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir Doxetal®.

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 dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

Informe a su médico, 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.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tienen problemas de corazón.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, 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 Doxetal® y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Doxetal®, en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

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

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

- Los síntomas del SJS/NET pueden incluir ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular.

Los síntomas de PEGA pueden incluir una erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

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

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera antes de iniciar Doxetal® si tiene problemas en los riñones o niveles altos en sangre de ácido úrico.

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Doxetal® NO debe ser administrado si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedar embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que Doxetal® puede ser dañino para el feto.

Si queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

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

Si es usted un hombre en tratamiento con Doxetal®, se le recomienda no tener un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria. Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

En cada ampolla de disolvente Doxetal® contiene entre un 10 %- 10,3% p/v de alcohol (etanol)

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas, o epilepsia.

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

3. ¿CÓMO USAR DOXETAL®?

Doxetal® le será administrado por un profesional sanitario.

Dosis habitual

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

Forma y vía de administración

Doxetal® 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 Doxetal®.

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, Doxetal® 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 Doxetal®, 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 Doxetal® 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, picazón
- Opresión en el tórax, dificultad para respirar
- Fiebre o escalofríos
- Dolor de espalda
- Presión sanguínea disminuida.

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

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 Doxetal® puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- Fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- Reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- Pérdida de apetito (anorexia)
- Insomnio
- Sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Alteración del gusto
- Inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- Hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- Respiración entrecortada
- Secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- Sangrado nasal
- Llagas en la boca
- Molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento
- Dolor abdominal
- Indigestión
- Pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente) En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- Enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- Cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- Color en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- Cambios o ausencia del periodo menstrual
- Hinchazón de manos, pies, piernas
- Cansancio; o síntomas catarrales
- Aumento o pérdida de peso.
- Infección del tracto respiratorio superior.

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

- Candidiasis oral
- Deshidratación
- Mareos
- Audición deteriorada
- Disminución de la tensión arterial, latidos cardiacos irregulares o rápidos
- Falla cardiaca
- Esofagitis

- Sequedad de boca
- Dificultad o dolor al tragar
- Hemorragia
- Elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre (diabetes)
- Disminución del potasio, calcio y/o fosfato en su sangre.

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

- Desvanecimientos
- Reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- Inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- Formación de coágulos sanguíneos.
- Leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

•

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

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

Frecuencia no conocida:

- 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 y/o magnesio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico).
- Arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- Reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- Linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos

- Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular
- Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.
- Síndrome de lisis tumoral, una afección grave que se manifiesta por cambios en la analítica de la sangre, como aumento en el nivel de ácido úrico, potasio, fósforo y una disminución en el nivel de calcio; y resulta en síntomas como convulsiones, insuficiencia renal (cantidad reducida u oscurecimiento de la orina) y alteraciones del ritmo cardíaco. Si esto sucede, debe informar de inmediato a su médico.
- Miositis (inflamación de los músculos -calor, enrojecimiento e hinchazón- que produce dolor muscular y debilidad).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN DE DOXETAL®

Conservar en heladera a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz brillante.

La solución premezclada de docetaxel (10 mg de docetaxel/ml) y la solución final de docetaxel para infusión completamente preparada en solución de cloruro de sodio 0.9% ó solución de dextrosa 5% deben ser usadas tan pronto como sea posible.

Sin embargo, la solución premezclada es estable durante 8 horas conservada entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C y la solución final de docetaxel

para infusión es estable durante 4 horas conservada en heladera entre 2 y 8°C o hasta una temperatura de 30°C.

El congelamiento no afecta la calidad del producto.

Se admiten cortos períodos de tiempo a temperatura hasta 30°C solo para permitir el transporte o el acopio temporario fuera de la conservación en frío.

Nota: La dilución final de docetaxel para infusión (ya sea en solución de cloruro de sodio 0.9 % o solución de glucosa 5%) debe ser usado dentro de las 4 horas (incluyendo la hora utilizada para la administración intravenosa).

6. PRESENTACIONES®

Docetaxel 20mg/0,5ml y Docetaxel 80mg/2ml, se presentan en cajas, conteniendo 1 y 5 frasco(s)-ampolla de Doxetal® junto con sus respectivos frasco ampollas diluyentes.

También se presenta en cajas conteniendo 10, 20 y 50 frascos - ampolla de Doxetal® junto con sus respectivas ampollas de diluyentes de uso hospitalario exclusivo.

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”*

Este folleto resume la información más importante de Doxetal®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° 47.643

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado

Ud. puede usar Doxetal® hasta el último día del mes indicado en el envase. No use Doxetal® luego de la fecha de vencimiento.

*“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”*

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3, 519, Parque Industrial Pilar, Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaboración:

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
LABORATORIOS GEMEPE S.A.
QUALITY PHARMA S.A.
LABORATORIOS KEMEX S.A.
LABORATORIOS FILAXIS S.A.
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.
LABORATORIOS RONTAG S.A.
LABORATORIOS LABINCA S.A.
MICROSULES ARGENTINA S.A DE S.C.I.I.A.

Acondicionamiento secundario

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I..F
ANDREANI LOGISTICA S.A.

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com



Fecha de última revisión
ROZENBERG Myriam Judith
CUIL 27225026136



ZINI Elvira Beatriz
CUIL 27127244060





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-72343119- RICHMOND - inf pacientes - Certificado N47.643.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.03 13:27:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.03 13:27:21 -03:00