



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1626

BUENOS AIRES, 14 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000997-13-3 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 y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DOXETAL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/0,5 ml - 80 mg/2ml, aprobada por Certificado N° 47.643.

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

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1626

Que a fojas 270 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DOXETAL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/0,5 ml – 80 mg/2ml, aprobada por Certificado N° 47.643 y Disposición N° 0477/99, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 122 a 123, 152 a 153, 184 a 185, 126 a 127, 156 a 157 y 186 a 187, para los rótulos y de fojas 130 a 151, 161 a 181 y 190 a 211, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0477/99 los rótulos autorizados por las fojas 122 a 123 (DOXETAL 20mg/0,5ml) y 126 a 127 (DOXETAL 80mg/2ml) y los prospectos autorizados por las fojas 130 a 151, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **1626**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.643 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000997-13-3

DISPOSICIÓN N° **1626**

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

js

2



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1626**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.643 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOXETAL / DOCETAXEL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 20 mg/0,5 ml - 80 mg/2ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0477/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014911-97-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4803/06.-	Rótulos de fs. 122 a 123, 152 a 153, 184 a 185, 126 a 127, 156 a 157 y 186 a 187, corresponde desglosar de fs. 122 a 123 y de fs. 126 a 127. Prospectos de fs. 130 a 151, 161 a 181 y 190 a 211, corresponde desglosar de fs. 130 a 151.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de  
Autorización N° 47.643 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días..... 14 MAR 2013 .....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-000997-13-3

DISPOSICIÓN N° **1626**

js

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

## PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL  
DOCETAXEL 20 mg/0,5 ml  
Solución Inyectable  
Uso endovenoso

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".

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 47.643**

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

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

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

**Fecha de última revisión...**



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodriguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

2



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

## PROYECTO DE ROTULO

**DOXETAL**  
**DOCETAXEL 80 mg/ 2ml**  
**Solución Inyectable**  
**Uso endovenoso**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

**Cada frasco - ampolla contiene:**

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Acido citrico 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 periodos 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".

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 47.643**

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:**

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

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

**Fecha de última revisión...**



Laboratorios  
RICHMOND

1626

DOXETAL®



## PROYECTO DE PROSPECTO

**DOXETAL**  
**DOCETAXEL 20 mg/0,5ml, 80 mg/2ml**  
**SOLUCIÓN INYECTABLE**  
**Uso Intravenoso**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### 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

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

## 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 reseccable, 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.

### **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.

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / 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  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta del docetaxel desde el compartimento periférico.

#### *Distribución*

Con la administración de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 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/m<sup>2</sup> 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 reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

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

### ***-Cáncer de mama***

Para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> administrado 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (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/m<sup>2</sup>. En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, como agente único.

**-Cáncer de próstata**

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

**-Adenocarcinoma gástrico**

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

**-Cáncer de cabeza y cuello**

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

• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia

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

• Quimioterapia de inducción seguida de 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/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos.

Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

**Ajustes de dosis durante el tratamiento**

**-General**

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

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

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

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

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### **-En combinación con cisplatino**

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

#### **-En combinación con capecitabina**

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que 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/m<sup>2</sup> de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

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

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

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

**Tabla 1- Modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (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.

#### **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



mueritos" 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-etilhexil 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/mm<sup>3</sup>.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

### *Hematología*

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

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

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

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

### *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.

### **Reacciones cutáneas**

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

### **Retención de líquidos**

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

### **Sistema nervioso**

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

### **Toxicidad cardíaca**

Se ha descrito fallo cardíaco en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o 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.

### **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 cardíaca congestiva:** Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardíaca 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 + 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**

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.

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.

Docetaxel se debe administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. inhibidores de la proteasa como ritonavir, antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol). El clearance de docetaxel se reduce a la mitad en presencia del ketoconazol, probablemente porque el CYP3A4 interviene en el metabolismo de docetaxel como vía metabólica principal (única). Puede aparecer una reducción en la tolerancia de docetaxel, incluso a dosis bajas.

### **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 espermatozoides 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 %.

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

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

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

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

En 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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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. 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/mm<sup>3</sup>) 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.

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 onicólisis.

### ***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.

### **Doxetal 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia**

**-Muy frecuentes:** Infecciones (incluyendo sepsis y neumonía); Neutropenia, anemia y neutropenia febril; Hipersensibilidad; Anorexia; Neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica y disgeusia; Disnea; Estomatitis, diarrea, náuseas y vómitos; Alopecia, reacciones cutáneas y alteraciones de las uñas; Mialgia; Retención de líquidos, astenia y dolor en el sitio de administración.

**-Frecuentes:** Infección asociada a neutropenia (grado 4); Trombocitopenia; Arritmia; Hipotensión, hipertensión y hemorragia; Estreñimiento, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal; Artralgia; Reacciones en la zona de perfusión, dolor torácico no cardíaco; Aumento de la bilirrubina en sangre (grado 3/4), aumento de fosfatasa alcalina (grado 3/4), aumento de AST y aumento de ALT

**-Poco frecuentes:** Fallo cardíaco y esofagitis

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

**Raros:** Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

### ***Trastornos del sistema nervioso***

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

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

**Muy raro:** se reportó un caso de alopecia no reversible al final del tratamiento. El 73% de las reacciones cutáneas resultaron reversibles en 21 días.

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

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



### Doxetal 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

**-Muy frecuentes:** Infecciones; neutropenia, anemia y trombocitopenia; anorexia; neuropatía sensorial periférica; estomatitis, diarrea, náuseas y vómitos; alopecia y reacciones cutáneas; astenia, retención de líquidos y dolor en el sitio de administración.

**-Frecuentes:** Neutropenia febril; Hipersensibilidad; Neuropatía motora periférica; Arritmia; Hipotensión; Estreñimiento; Alteraciones de las uñas; Mialgia; Aumento de la bilirrubina en sangre

### Doxetal 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina

**-Muy frecuentes:** Infección (G3/4: 7,8%) Neutropenia Anemia Neutropenia febril; Trombocitopenia Neuropatía sensorial periférica Dinsea; Náuseas, estomatitis, diarrea, vómitos, estreñimiento; Alopecia, alteraciones de las uñas, reacciones cutáneas; Astenia, retención de líquidos y dolor en el sitio de administración.

**-Frecuentes:** Hipersensibilidad, Anorexia; Neuropatía motora periférica; Fallo cardíaco y arritmia; Mialgia; Reacción en la zona de perfusión; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4, aumento de fosfatasa alcalina en sangre

**-Poco frecuentes:** Hipotensión, aumento de AST G3/4 y aumento de ALT.

### Doxetal 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

**-Muy frecuente:** Infección; Neutropenia, anemia y trombocitopenia; Hipersensibilidad; Anorexia; Neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica; Náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis; Alopecia, alteraciones de las uñas y reacciones cutáneas; Mialgia; Astenia, retención de líquidos y fiebre.

**-Frecuentes:** Neutropenia febril; Arritmia; Hipotensión; Estreñimiento; Dolor en la zona de perfusión; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 y aumento de ALT.

**-Poco frecuentes:** Insuficiencia cardíaca; Aumento de AST G3/4 y aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4.

### Doxetal 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab

**-Muy frecuentes:** Neutropenia; Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica; Anorexia; Insomnio; Parestesia, cefalea, disgeusia e hipoestesia; Aumento del lagrimeo y conjuntivitis; Linfedema; Epistaxis, dolor faringolaríngeo; nasofaringitis, disnea, tos y rinorrea; Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dispepsia y dolor abdominal; Alopecia, eritema, rash, y alteraciones de las uñas; Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor óseo y dolor de espalda, Astenia, edema periférico, Pirexia, fatiga, inflamación de las mucosas, síntomas catarrales, dolor torácico y escalofríos; Aumento de peso.

**-Frecuentes:** Insuficiencia cardíaca y letargo.

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

**Muy frecuente:** La toxicidad hematológica aumenta en los pacientes que reciben trastuzumab y docetaxel. Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumenta la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel.

### **Trastornos cardíacos**

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

De aquellos tratados con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparado con el 55% de aquellos tratados con docetaxel en monoterapia.

### **Doxetel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con Capecitabina**

**-Muy frecuentes:** Neutropenia y anemia; anorexia y disminución del apetito; Disgeusia y parestesia; Aumento del lagrimeo; Dolor faringolaríngeo; Estomatitis, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia; Síndrome mano-pie, Alopecia y alteraciones de las uñas; Mialgia y Artralgia; Astenia, pirexia, fatiga/debilidad y edema periférico.

**-Frecuentes:** Candidiasis oral; Trombocitopenia; Deshidratación; Mareos, cefalea y neuropatía periférica; Disnea tos y epistaxis; dolor abdominal superior y sequedad bucal; Dermatitis, rash eritematoso; decoloración de las uñas y onicolisis; Dolor en extremidades y dolor de espalda; Letargo y dolor; Reducción de peso y aumento de bilirrubina en sangre

### **Doxetel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona**

**-Muy frecuentes:** Infección; Neutropenia y anemia; Anorexia; Neuropatía sensorial periférica y Disgeusia; Náuseas, diarrea, estomatitis/faringitis y vómitos; Alopecia y alteraciones de las uñas; Fatiga y retención de líquidos.

**-Frecuentes:** Trombocitopenia y neutropenia febril; Hipersensibilidad; Neuropatía motora periférica; aumento del lagrimeo; Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo; Epistaxis, disnea y tos; Rash exfoliativo; Artralgia y mialgia

### **Doxetel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida**

**-Muy frecuentes:** Infección e infección neutropénica; Anemia, neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril; Anorexia; Disgeusia, neuropatía sensorial periférica; Conjuntivitis; Rubor; Náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea y estreñimiento; Alopecia, alteración de la piel y alteraciones de las uñas; Mialgia y artralgia; Amenorrea; Astenia, fiebre y edema periférico; Aumento o disminución de peso.

**-Frecuentes:** Hipersensibilidad, Neuropatía motora periférica; Alteración del lagrimeo; Arritmia; Hipotensión y flebitis; Tos; Dolor abdominal; Aumento o disminución de peso.

**-Poco frecuentes:** Síncope, neurotoxicidad y somnolencia; Linfedema.

#### ***Trastornos del sistema nervioso***

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el seguimiento en 10 de los 84 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia, tal como lo indica la bibliografía consultada.

#### ***Trastornos cardíacos***

En un estudio publicado se reportaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada brazo del estudio 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 fallo cardíaco.

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

En un estudio publicado se notificó que la alopecia persistió durante en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del período de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en algunos pacientes.

#### ***Trastornos del aparato reproductor y de la mama***

Se observó que la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 121 de las 202 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia.

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

Se observó en estudios publicados que el edema periférico continuaba en 19 de los 119 pacientes que presentaron edema periférico en el brazo TAC y en 4 pacientes de las 23 pacientes con edema periférico en el brazo FAC.

Se notificó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

#### ***Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico***

Se han notificado casos de LMA después de 10 años de seguimiento. También se reportaron casos de síndrome mielodisplásico.

A los 77 meses, mediana del tiempo de seguimiento, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) que habían recibido docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida de acuerdo con la bibliografía consultada. No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida..

#### ***Complicaciones neutropénicas***

Según un estudio publicado, 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.

**Doxetal 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para adenocarcinoma gástrico)**

**-Muy frecuentes:** Infección neutropénica, infección, anemia, neutropenia, trombocitopenia y neutropenia febril; hipersensibilidad; anorexia; neuropatía sensorial periférica; diarrea, náuseas, estomatitis y vómitos, Alopecia; Letargo, fiebre y retención de líquidos

**-Frecuentes:** Mareos, neuropatía motora periférica, aumento del lagrimeo, audición alterada, arritmia, estreñimiento, dolor gastrointestinal, esofagitis/disfagia/odinofagia, rash/picor, alteraciones de las uñas y descamación cutánea.

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

De acuerdo a la bibliografía consultada la neutropenia febril y la infección neutropénica se reportaron, 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. 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.

**Doxetal 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para cáncer de cabeza y cuello)**

***Terapia de inducción seguida de radioterapia***

**-Muy frecuentes:** Infección y infección neutropénica; Neutropenia, anemia y trombocitopenia; Anorexia, Disgeusia/parosmia, neuropatía sensorial periférica; Náuseas, estomatitis, diarrea y vómitos; Alopecia; Letargo, piresis, retención de líquidos y edema

**-Frecuentes:** Dolor de origen neoplásico; Neutropenia febril; Hipersensibilidad; Mareos; Aumento del lagrimeo y conjuntivitis; Audición alterada; Isquemia de miocardio; Trastornos venoso; Dolor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal; Rash/picor, sequedad de la piel y descamación cutánea; Mialgia y aumento de peso.

**-Poco frecuente:** Arritmia

***Terapia de inducción seguida de radioterapia***

**Muy frecuentes:** Infección; neutropenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril; Anorexia; Disgeusia/parosmia, neuropatía sensorial periférica; Audición alterada; Náuseas, estomatitis, vómitos, diarrea, esofagitis/disfagia/odinofagia y estreñimiento; Alopecia y Rash/picor; Letargo, piresis, retención de líquidos y edema; Disminución de peso.

**-Frecuentes:** Infección neutropenia; Dolor de origen neoplásico; Mareos y neuropatía motora periférica; aumento del lagrimeo; arritmia, Hemorragia gastrointestinal; sequedad de la piel, descamación cutánea y mialgia.

**-Poco frecuentes:** Hipersensibilidad, conjuntivitis, isquemia de miocardio, trastornos venosos y aumento de peso

### **Experiencia postcomercialización**

#### ***-Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluidos quistes y pólipos)***

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

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

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

#### ***-Trastornos del sistema inmunológico***

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

#### ***-Trastornos del sistema nervioso***

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

#### ***-Trastornos oculares***

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

#### ***-Trastornos del oído y del laberinto***

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

#### ***-Trastornos cardiacos***

Se han notificado casos raros de infarto de miocardio.

#### ***-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, neumonía intersticial y fibrosis pulmonar. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

#### ***-Trastornos gastrointestinales***

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

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

#### ***-Trastornos hepatobiliares***

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

**-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 (radiation recall). 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.

**SOBREDOSIS**

Se han notificado pocos casos de sobredosificación. No existe antídoto conocido para la sobredosificación con docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá ingresar en una unidad especializada y las funciones vitales serán monitorizadas muy estrictamente. En caso de sobredosis, se espera 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".**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 47.643**

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)**

**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
LABORATORIOS IMA S.A.I.C.  
LABORATORIOS GEMEPe S.A.  
LABORATORIO LASA S.A.I.C. y A.  
LABORATORIOS RONTAG S.A.  
LABORATORIOS LABINCA S.A.  
QUALITY PHARMA S.A.  
LABORATORIOS FILAXIS S.A.**