



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

DISPOSICIÓN N° 6837

BUENOS AIRES, 25 SEP 2014

VISTO el Expediente n° 1-47-55-12-7 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. y F. solicita una nueva forma farmacéutica y concentración para la especialidad medicinal denominada DOXETAL / DOCETAXEL; Certificado n° 47.643.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



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

DISPOSICIÓN N°

6837

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos n° 1490/92 y n° 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F. para la especialidad medicinal que se denominará DOXETAL la nueva forma farmacéutica de SOLUCIÓN INYECTABLE y concentración DOCETAXEL 20 mg / 1 ml – 80 mg / 4 ml y 160 mg / 8 ml, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 47.643 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos a fs. 652/657,



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

DISPOSICIÓN N° 6837

694/699, 736/741 y prospectos obrantes de fs 658/693, 700/735, 742/776.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

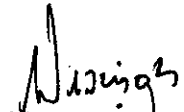
ARTICULO 5°.- Inscribáse las nuevas formas farmacéuticas y concentraciones autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-55-12-7

DISPOSICIÓN N° 6837

VF


Dr. OTTO A. ÖRSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6837**..., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.643, y de acuerdo con lo solicitado por la firma LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I. y F. la nueva forma farmacéutica y concentración/s cuyos datos a continuación se detallan:

- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 0477/99
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-14911-97-1
- Lugar de elaboración: LABORATORIOS IMA S.A.I.C.: PALPA 2862, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORACION HASTA GRANEL); FILAXIS S.A.: PANAMA 2121, LOCALIDAD MARTINEZ, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACION HASTA GRANEL) y LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.: CALLE 3 N° 515/517, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).
- NOMBRE COMERCIAL (1): DOXETAL
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: DOCETAL ANHIDRO
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/1 ml



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

- EXCIPIENTES: Cada 1 ml contiene: ACIDO CITRICO ANHIDRO 1,0 mg, ETANOL ABSOLUTO 394,5 mg, POLISORBATO 80 516,5 mg.
- ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE ALUMINIO; CADA ENVASE CONTIENE: 1 FRASCO-AMPOLLA DE 1 ml.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C y 8°C, PROTEGER DE LA LUZ BRILLANTE. LA SOLUCION DE LA BOLSA DE PERFUSION DEBE SER UTILIZADA DENTRO DE LAS 8 HS DE PREPARADA, INCLUYENDO LA HORA DE PERFUSION, CONSERVANDOSE A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
- NOMBRE COMERCIAL (2): DOXETAL
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: DOCETAXEL ANHIDRO
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg/4 ml
- EXCIPIENTES: Cada 4 ml contiene: ACIDO CITRICO ANHIDRO 4,0 mg, ETANOL ABSOLUTO 1578,0 mg, POLISORBATO 80 2066,0 mg.
- ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE ALUMINIO; CADA ENVASE CONTIENE: 1 FRASCO-AMPOLLA DE 4 ml.



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

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C y 8°C, PROTEGER DE LA LUZ BRILLANTE. LA SOLUCION DE LA BOLSA DE PERFUSION DEBE SER UTILIZADA DENTRO DE LAS 8 HS DE PREPARADA, INCLUYENDO LA HORA DE PERFUSION, CONSERVANDOSE A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

- NOMBRE COMERCIAL (3): DOXETAL
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: DOCETAXEL ANHIDRO
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- CONCENTRACIÓN: DOCETAXEL ANHIDRO 160 mg/8 ml
- EXCIPIENTES: Cada 8 ml contiene: ACIDO CITRICO ANHIDRO 8,0 mg, ETANOL ABSOLUTO 3156,0 mg, POLISORBATO 80 4132,0 mg.
- ENVASE Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO DE ALUMINIO; CADA ENVASE CONTIENE: 1 FRASCO-AMPOLLA DE 8 ml.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES; CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 2°C y 8°C, PROTEGER DE LA LUZ BRILLANTE. LA SOLUCION DE LA BOLSA DE PERFUSION DEBE SER UTILIZADA DENTRO DE LAS 8 HS DE PREPARADA, INCLUYENDO LA HORA DE PERFUSION, CONSERVANDOSE A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.



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

• CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Certificado de Autorización n° 47.643, en la Ciudad de Buenos Aires, 25 SEP 2014

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]
[Handwritten mark]

Expediente n° 1-47-55-12-7

DISPOSICIÓN

vr

6837

[Handwritten signature]

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



4. PROYECTO DE ROTULO

6837

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ ml
Solución Inyectable
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 1 ml contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Acido cítrico anhidro	1,0 mg
Etanol absoluto	394,5 mg
Polisorbato 80	516,5 mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 1 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada





Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg/ 4ml
Solución Inyectable
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 4 ml contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Acido cítrico anhidro	4,0 mg
Etanol absoluto	1578,0 mg
Polisorbato 80	2066, mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 4 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 160 mg/ 8ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 8 ml contiene:

Docetaxel anhidro	160,0 mg
Acido cítrico anhidro	8,0 mg
Etanol absoluto	3156,0 mg
Polisorbato 80	4132,0 mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 8 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS-RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ ml
Solución Inyectable
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 1 ml contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Acido cítrico anhidro	1,0 mg
Etanol absoluto	394,5 mg
Polisorbato 80	516,5 mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 1 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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 Nº 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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

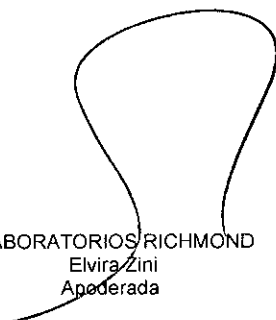
**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 Nº 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6034

4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg/ 4ml
Solución Inyectable
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 4 ml contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Acido cítrico anhidro	4,0 mg
Etanol absoluto	1578,0 mg
Polisorbato 80	2066, mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 4 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mañana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 160 mg/ 8ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Lote

Industria Argentina

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 8 ml contiene:

Docetaxel anhidro	160,0 mg
Acido cítrico anhidro	8,0 mg
Etanol absoluto	3156,0 mg
Polisorbato 80	4132,0 mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 8 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A., Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ ml
Solución Inyectable
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 1 ml contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Acido cítrico anhidro	1,0 mg
Etanol absoluto	394,5 mg
Polisorbato 80	516,5 mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 1 ml.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Aportadora

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana G. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



680

4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg/ 4ml
Solución Inyectable
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 4 ml contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Acido citrico anhidro	4,0 mg
Etanol absoluto	1578,0 mg
Polisorbato 80	2066, mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA


Ver prospecto adjunto.


CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 4 ml.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

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:

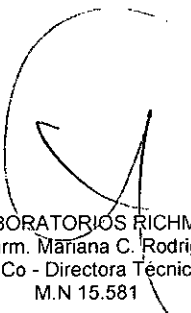
**LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A., Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos Aires**

Acondicionado secundario en:

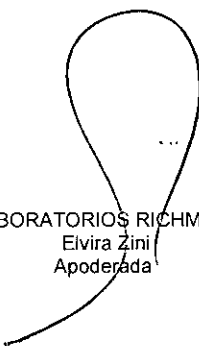
**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



4. PROYECTO DE ROTULO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 160 mg/ 8ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso endovenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco - ampolla de 8 ml contiene:

Docetaxel anhidro	160,0 mg
Acido cítrico anhidro	8,0 mg
Etanol absoluto	3156,0 mg
Polisorbato 80	4132,0 mg

Advertencia: Requiere dilución.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

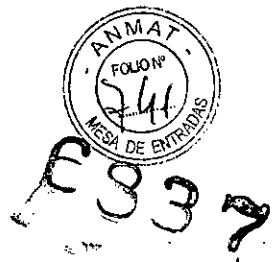
Conservar refrigerado a una temperatura entre 2 y 8°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 frasco- ampolla de 8 ml.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
ApoDERADA



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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 513/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

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

Fecha de última revisión...

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



683

5. PROYECTO DE PROSPECTO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ml, 80 mg/4ml, 160 mg/ 8 ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso Intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 1 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Ácido cítrico anhidro	1,0 mg
Etanol absoluto	394,5 mg
Polisorbato 80	516,5 mg

Cada frasco ampolla de 4 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Ácido cítrico anhidro	4,0 mg
Etanol absoluto	1578,0 mg
Polisorbato 80	2066,0 mg

Cada frasco ampolla de 8 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	160,0 mg
Ácido cítrico anhidro	8,0 mg
Etanol absoluto	3156,0 mg
Polisorbato 80	4132,0 mg

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



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.

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.

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

Docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la 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

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I. 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCIÓN INYECTABLE



6837

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

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

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

En un pequeño número de pacientes ($n = 23$) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT $\geq 1,5$ veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina $\geq 2,5$ veces el límite superior del rango normal), el clearance total descendió hasta un 27% de media. El clearance de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no se dispone de ningún dato en pacientes con retención de líquidos grave.

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

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ($C_{\text{máx}}$ y AUC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



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

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

POSOLOGIA / 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/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).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



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 la ficha técnica 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

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.

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 los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

683



• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

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 (TAX 324)

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.

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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 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/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 la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/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-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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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

En el ensayo pivotal 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.

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.

Siga las instrucciones de preparación proporcionada a continuación.

Preparación de la solución de perfusión

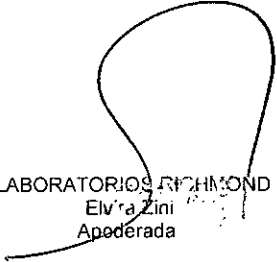
NO UTILIZAR este medicamento (Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml o 160 mg/8 ml) solución concentrada para perfusión en un solo frasco ampolla) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente). Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.

Cada frasco ampolla es de uso único y debe utilizarse de forma inmediata.

Si los frascos ampolla se conservan en heladera, dejar la cantidad necesaria de envases de Doxetal solución inyectable para perfusión unos 5 minutos antes de su uso a una temperatura inferior a 25°C. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 frasco ampolla de Doxetal concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Doxetal solución concentrada para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

La concentración de docetaxel en el frasco ampolla de Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml es de 20 mg/ml.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



El volumen necesario de Doxetal concentrado para solución para perfusión debe inyectarse de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml.

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

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

La solución de la bolsa de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Doxetal se debe inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea ≥ 1500 células/mm³.

6837

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.

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.

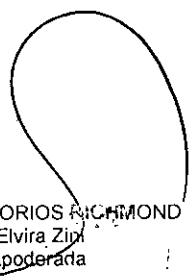
Reacciones cutáneas

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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardiaca

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 (*Ver Reacciones Adversas*).

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



-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.

Contenido de alcohol

Este medicamento contiene etanol (alcohol etílico).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.


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

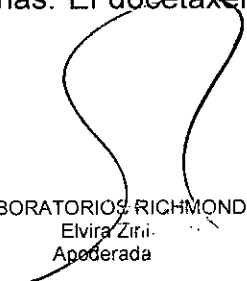
PRECAUCIONES

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.

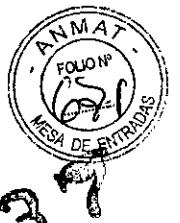

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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

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.

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). Un estudio de interacción de fármacos realizado en pacientes que recibieron ketoconazol y docetaxel mostró que el clearance de docetaxel se reduce a la mitad a causa 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. 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. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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 muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina.

Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del 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 Doxetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Doxetaxel 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

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, 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.

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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



tratamiento aumentó en un $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años de edad o más, 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.

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 mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes.

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^2 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^2 . En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

En el 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 disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

En pacientes tratados con 100 mg/m^2 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

LABORATORIOS RICHMOND
Faim. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 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 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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



- 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).
- 744 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).

6837

Estas reacciones 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 (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

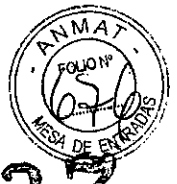
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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.

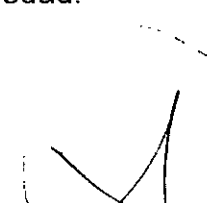
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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 aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicosis.

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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Tabla 2 - Doxetal 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	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%)	Fallo cardiaco
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 cardiaco (grave: 0,4%)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zúñiga
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	
-------------------------------	--	--	--

Trastornos 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 - Doxetel 75 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes ≥10% de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a < 10% de los pacientes
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)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



683

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 severa)
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 músculoesqueléticos 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- Doxetal 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Sistema de clasificación de órganos	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		Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dinseia (grave: 2,7%)		
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 fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (< 1%)

Tabla 5 - Doxetel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes ≥ 10% de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a < 10% de los pacientes	Reacciones adversas poco frecuentes ≥ 0,1 a < 1% de los pacientes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	6937
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 cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia 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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Tabla 6 - Doxetal 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

6837

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes
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		Insuficiencia 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 músculoesqueléticos 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	

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).



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Trastornos cardiacos

Se ha notificado fallo cardiaco 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.

Tabla 7- Doxetel 75 mg/m² en combinación con Capecitabina

Sistema de clasificación de órganos	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 músculoesqueléticos 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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



683

Tabla 8- Doxetal 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación de órganos	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- Doxetal 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805)-datos conjuntos

Sistema de órganos	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%);		

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

	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%)	Alteración 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; (G3/4: 0,1%); 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%); Fiebre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias	Aumento o disminución de peso (G3/4: 0,3%)	Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%);	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

6837

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 en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316).

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 cardiaca 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 fallo cardiaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 pacientes del brazo TAC y en 645 pacientes del brazo FAC en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del periodo de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (4,2%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,4%).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAX316 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

En el estudio TAX316, se observó 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.

En el estudio GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC.

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 del estudio GEICAM 9805. No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Complicaciones neutropénicas

6837

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio GEICAM, 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 10- Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis (GEICAM 9805)

	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)	25(5,5)
Infección neutropénica	14(12,6)	21(5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2(1,8)	2(1,2)

Tabla 11- Doxetel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para adenocarcinoma gástrico)

Sistema de órganos	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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Marianá C. Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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%)
---	---

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.

Doxetal 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para cáncer de cabeza y cuello)

Tabla 12- Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de órganos	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 (inclusive 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 venoso (G3/4:0,6%)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%);	6837
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 musculoesquelético 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 13 - Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX324)

Sistema de órganos	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 (incluyen 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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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%);	Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	6837
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%) Rash/picor;	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos músculo esqueléticos 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 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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



notificado con rara frecuencia casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, como la obstrucción del conducto lagrimal, que trae como consecuencia un lagrimeo excesivo.

6837

-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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

CONSERVACIÓN

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

La solución de la bolsa de perfusión de docetaxel se debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 horas por debajo de 25° C incluyendo la hora de perfusión al paciente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 1 ml de solución.

Envases conteniendo 80 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 4 ml de solución.

Envases conteniendo 160 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 8 ml de solución.

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".

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

6837

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires

Acondicionado secundario en:

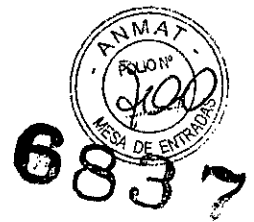
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



5. PROYECTO DE PROSPECTO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ml, 80 mg/4ml, 160 mg/ 8 ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso Intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 1 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Ácido cítrico anhidro	1,0 mg
Etanol absoluto	394,5 mg
Polisorbato 80	516,5 mg

Cada frasco ampolla de 4 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Ácido cítrico anhidro	4,0 mg
Etanol absoluto	1578,0 mg
Polisorbato 80	2066,0 mg

Cada frasco ampolla de 8 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	160,0 mg
Ácido cítrico anhidro	8,0 mg
Etanol absoluto	3156,0 mg
Polisorbato 80	4132,0 mg

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Docetaxel está indicado para:

Cáncer de mama

Doxetaxel 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

Doxetaxel 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.

Doxetaxel, 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.

Doxetaxel 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.

Doxetaxel 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

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

Doxetaxel 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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.

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.

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

Docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la 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

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I. 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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

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

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

En un pequeño número de pacientes ($n = 23$) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y $\text{GPT} \geq 1,5$ veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina $\geq 2,5$ veces el límite superior del rango normal), el clearance total descendió hasta un 27% de media. El clearance de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no se dispone de ningún dato en pacientes con retención de líquidos grave.

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

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ($C_{\text{máx}}$ y AUC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

POSOLOGIA / 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/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).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND.
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 la ficha técnica 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

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.

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 los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

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 (TAX 324)

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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m^2 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^2 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 la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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

En el ensayo pivotal 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.

6837

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.

Siga las instrucciones de preparación proporcionada a continuación.


Preparación de la solución de perfusión

NO UTILIZAR este medicamento (Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml) solución concentrada para perfusión en un solo frasco ampolla) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente). Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.

Cada frasco ampolla es de uso único y debe utilizarse de forma inmediata.

Si los frascos ampolla se conservan en heladera, dejar la cantidad necesaria de envases de Doxetal solución inyectable para perfusión unos 5 minutos antes de su uso a una temperatura inferior a 25°C. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 frasco ampolla de Doxetal concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Doxetal solución concentrada para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

La concentración de docetaxel en el frasco ampolla de Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml es de 20 mg/ml.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



El volumen necesario de Doxetal concentrado para solución para perfusión debe inyectarse de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml.

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

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

La solución de la bolsa de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Doxetal se debe inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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.

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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana G. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardiaca

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 (*Ver Reacciones Adversas*).

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

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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

-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.

Contenido de alcohol

Este medicamento contiene etanol (alcohol etílico).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

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

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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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

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.

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). Un estudio de interacción de fármacos realizado en pacientes que recibieron ketoconazol y docetaxel mostró que el clearance de docetaxel se reduce a la mitad a causa 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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina.

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

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, 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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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.

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 mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes.

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^2 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^2 . En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

En el 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 disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

En pacientes tratados con 100 mg/m^2 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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 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 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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



- 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).
- 744 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).

6837

Estas reacciones 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 (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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

6837

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 aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Tabla 2 - Doxetal 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	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%)	Fallo cardiaco
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 cardiaco (grave: 0,4%)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apodurada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	
-------------------------------	--	--	--

Trastornos 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 - Doxetel 75 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes ≥10% de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a < 10% de los pacientes
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)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 severa)
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 músculoesqueléticos 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- Doxetal 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Sistema de clasificación de órganos	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		Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)	

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dinsea (grave: 2,7%)		
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 fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (< 1%)

Tabla 5 - Doxetal 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes ≥ 10% de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a < 10% de los pacientes	Reacciones adversas poco frecuentes ≥ 0,1 a < 1% de los pacientes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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%)	Insuficiencia cardiaca
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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Tabla 6 - Doxetal 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes
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 cardiacos		Insuficiencia 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 músculoesqueléticos 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	

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).



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Trastornos cardiacos

Se ha notificado fallo cardiaco 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.

Tabla 7- Doxetel 75 mg/m² en combinación con Capecitabina

Sistema de clasificación de órganos	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: 2%)
Trastornos músculoesqueléticos 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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Tabla 8- Doxetal 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación de órganos	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 cardíacos		Reducción de la función cardíaca 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- Doxetal 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805)-datos conjuntos

Sistema de órganos	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%);		

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elisa Zúñiga
Apodolada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6937

	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%)	Alteración 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; (G3/4: 0,1%); 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%); Fiebre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias	Aumento o disminución de peso (G3/4: 0,3%)	Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%);	

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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 en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316).

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 cardiaca 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 fallo cardiaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 pacientes del brazo TAC y en 645 pacientes del brazo FAC en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del período de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (4,2%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,4%).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAX316 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

En el estudio TAX316, se observó 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.

En el estudio GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC.

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 del estudio GEICAM 9805. No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio GEICAM, 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 10- Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis (GEICAM 9805)

	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)	25(5,5)
Infección neutropénica	14(12,6)	21(5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2(1,8)	2(1,2)

Tabla 11- Doxetel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para adenocarcinoma gástrico)

Sistema de órganos	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%)



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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%)	6837
---	---	------

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.

Doxetal 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para cáncer de cabeza y cuello)

Tabla 12- Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de órganos	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 (inclusive 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 cardíacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%).
Trastornos vasculares		Trastornos venoso (G3/4:0,6%)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%);	683
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 musculoesquelético 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 13 - Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX324)

Sistema de órganos	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 (incluyen 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
ApoDERADA



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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%);	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 músculo esqueléticos 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 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

CONSERVACIÓN

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

La solución de la bolsa de perfusión de docetaxel se debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 horas por debajo de 25° C incluyendo la hora de perfusión al paciente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 1 ml de solución.

Envases conteniendo 80 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 4 ml de solución.

Envases conteniendo 160 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 8 ml de solución.

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".

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

6833

CERTIFICADO Nº 47.643

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

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

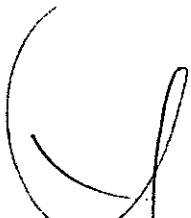
Elaborado en:

**LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos
Aires**

Acondicionado secundario en:

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 Nº 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires**

Fecha de última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



5. PROYECTO DE PROSPECTO

DOXETAL
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ml, 80 mg/4ml, 160 mg/ 8 ml
SOLUCIÓN INYECTABLE
Uso Intravenoso

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 1 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	20,0 mg
Ácido cítrico anhidro	1,0 mg
Etanol absoluto	394,5 mg
Polisorbato 80	516,5 mg

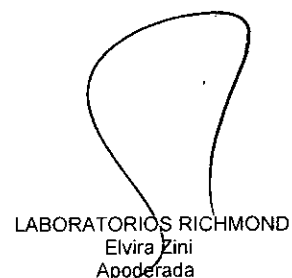
Cada frasco ampolla de 4 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	80,0 mg
Ácido cítrico anhidro	4,0 mg
Etanol absoluto	1578,0 mg
Polisorbato 80	2066,0 mg

Cada frasco ampolla de 8 ml de solución contiene:

Docetaxel anhidro	160,0 mg
Ácido cítrico anhidro	8,0 mg
Etanol absoluto	3156,0 mg
Polisorbato 80	4132,0 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm.: Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziji
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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.

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.

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

Docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la 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

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I. 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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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

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

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

En un pequeño número de pacientes ($n = 23$) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT $\geq 1,5$ veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina $\geq 2,5$ veces el límite superior del rango normal), el clearance total descendió hasta un 27% de media. El clearance de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no se dispone de ningún dato en pacientes con retención de líquidos grave.

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

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ($C_{\text{máx}}$ y AUC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

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


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



8837

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

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

POSOLOGIA / 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 hc.a 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).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6832

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 la ficha técnica 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

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.

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 los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

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 (TAX 324)

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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana O. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m^2 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^2 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 la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

683



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

En el ensayo pivotal 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.

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.

Siga las instrucciones de preparación proporcionada a continuación.


Preparación de la solución de perfusión


NO UTILIZAR este medicamento (Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml o 160 mg/8 ml) solución concentrada para perfusión en un solo frasco ampolla) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente). Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.

Cada frasco ampolla es de uso único y debe utilizarse de forma inmediata.

Si los frascos ampolla se conservan en heladera, dejar la cantidad necesaria de envases de Doxetal solución inyectable para perfusión unos 5 minutos antes de su uso a una temperatura inferior a 25°C. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 frasco ampolla de Doxetal concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Doxetal solución concentrada para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

La concentración de docetaxel en el frasco ampolla de Doxetal 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml ó 160 mg/8 ml es de 20 mg/ml.

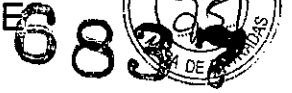

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



El volumen necesario de Doxetal concentrado para solución para perfusión debe inyectarse de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml.

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

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

La solución de la bolsa de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Doxetal se debe inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

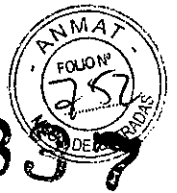
LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

683



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.

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm.-Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardiaca

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 (*Ver Reacciones Adversas*).

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Ziri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



-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.

Contenido de alcohol

Este medicamento contiene etanol (alcohol etílico).

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

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

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariña G. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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

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.

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). Un estudio de interacción de fármacos realizado en pacientes que recibieron ketoconazol y docetaxel mostró que el clearance de docetaxel se reduce a la mitad a causa 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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina. Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del 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 Doxetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad. Doxetaxel 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

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, 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.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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.

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 mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes.

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^2 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^2 . En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

En el 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 disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

En pacientes tratados con 100 mg/m^2 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apodóscita



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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 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 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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

8837



- 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).
- 744 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).

Estas reacciones 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 (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



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.

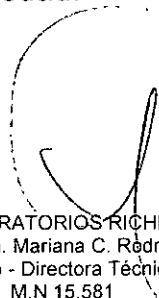
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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 aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.


Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581



LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Tabla 2 - Doxetal 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	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%)	Fallo cardiaco
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 cardiaco (grave: 0,4%)	

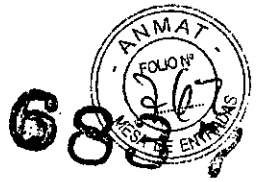
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana-C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	
-------------------------------	--	--	--

Trastornos 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 - Doxetel 75 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes ≥10% de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a < 10% de los pacientes
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)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



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 cardíacos		Arritmia (no severa)
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 músculoesqueléticos 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- Doxetal 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Sistema de clasificación de órganos	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 cardíacos		Fallo cardíaco; Arritmia (no grave)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dinsea (grave: 2,7%)		
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 fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (< 1%)

Tabla 5 - Doxetel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas poco frecuentes $\geq 0,1$ a $< 1\%$ de los pacientes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



Laboratorios
RICHMOND

6837

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 cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia 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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
ApoDERada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

083



Tabla 6 - Doxetel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas muy frecuentes $\geq 10\%$ de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes ≥ 1 a $< 10\%$ de los pacientes
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 cardiacos		Insuficiencia cardiaca
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 músculoesqueléticos 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	

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).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Marlana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



Trastornos cardiacos

Se ha notificado fallo cardiaco 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.

Tabla 7- Doxetal 75 mg/m² en combinación con Capecitabina

Sistema de clasificación de órganos	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 músculoesqueléticos 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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



Tabla 8- Doxetal 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación de órganos	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- Doxetal 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805)-datos conjuntos

Sistema de órganos	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%);		

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zñi
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



	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%);	Sincope (G3/4: 0%) Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: 0,1%)	Alteración 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; (G3/4: 0,1%); 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%); Fiebre (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias	Aumento o disminución de peso (G3/4: 0,3%)	Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%);	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE

6837



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 en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316).

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 cardiaca 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 fallo cardíaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 pacientes del brazo TAC y en 645 pacientes del brazo FAC en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del periodo de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (4,2%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,4%).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAX316 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

En el estudio TAX316, se observó 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.

En el estudio GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC.

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 del estudio GEICAM 9805. No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apc. /ada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio GEICAM, 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 10- Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis (GEICAM 9805)

	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)	25(5,5)
Infección neutropénica	14(12,6)	21(5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2(1,8)	2(1,2)

Tabla 11- Doxetel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para adenocarcinoma gástrico)

Sistema de órganos	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%)

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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%)	
---	---	--

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.

Doxetal 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para cáncer de cabeza y cuello)

Tabla 12- Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de órganos	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 (inclusive 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 venoso (G3/4: 0,6%)	

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (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 musculoesquelético 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 13 - Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX324)

Sistema de órganos	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 (incluyen 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apostrada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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%);	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 músculo esqueléticos 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 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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



6837

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

CONSERVACIÓN

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

La solución de la bolsa de perfusión de docetaxel se debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 horas por debajo de 25° C incluyendo la hora de perfusión al paciente.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 1 ml de solución.

Envases conteniendo 80 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 4 ml de solución.

Envases conteniendo 160 mg de docetaxel anhidro en un frasco ampolla de 8 ml de solución.

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".

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



DOXETAL SOLUCION INYECTABLE



MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

6837

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., Palpa 2862, CABA.
LABORATORIO FILAXIS S.A. , Panamá 212, Martínez, Pcia. de Buenos Aires

Acondicionado secundario en:

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. CALLE 3 N° 515/517
PARQUE INDUSTRIAL PILAR, Pilar, Pcia. de Buenos Aires

Fecha de última revisión:/...../.....

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana C. Rodriguez
Co - Directora Técnica
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Eliara Zini
Apoderada