Pantone Black C

21,5 cm

DOCETAXEL SOL IMA
DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg
DOCETAXEL ANHIDRO 80 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de Docetaxel 20 mg contiene:
Docetaxel anhidro 20 mg
Polisorbato 80 c.s.p 0.5 mL

Cada frasco ampolla de solvente de Docetaxel 20 mg contiene:
Alcohol absoluto 191.1 mg
Agua para inyección c.s.p. 1.5 mL

Cada frasco ampolla de Docetaxel 80 mg contiene:
Docetaxel anhidro 80 mg
Polisorbato 80 c.s.p 2.0 mL

Cada frasco ampolla de solvente de Docetaxel 80 mg contiene:
Alcohol absoluto 764.4 mg
Agua para inyección c.s.p. 6.0 mL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosis recomendada
Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticoesteroide 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 depremedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de Docetaxel.
Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

Cáncer de mama
Para el tratamiento en adyuvancia de cáncer de mama operable de nódulos positivos y nódulos negativos, la dosis recomendada de Docetaxel es 75 mg/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) (ver "Ajustes de dosis durante el tratamiento").
Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la dosis recomendada para Docetaxel en monoterapia es 100 mg/m². En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m² de Docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).
En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Docetaxel es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de Docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de Docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis 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 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico
En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 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.
Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia:
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m² de Docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia:
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m² de Docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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 o 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 < 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de Docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo
Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de Docetaxel de 75 a 60 mg/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:

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

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

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

Poblaciones especiales
Pacientes con alteración hepática
En base a los datos farmacocinéticos con Docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de Docetaxel es de 75 mg/m². En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el Docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.
En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar Docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con Docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Población pediátrica
Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Docetaxel carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.
Docetaxel no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

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

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³.
- Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto.
- Las contraindicaciones de otros fármacos se aplican asimismo cuando se combinan con Docetaxel.

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

Hematología
La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de Docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban Docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con Docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea ≥ a 1.500 células/mm³.
En caso de neutropenia grave (500 células/mm³ durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con Docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.
En los pacientes tratados con Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF en profilaxis para atenuar el riesgo de neutropenia con complicaciones (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica).
Los pacientes que reciban TCF se deben vigilar estrechamente.
En los pacientes tratados con Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), la neutropenia febril y/o infección neutropénica se desarrolló en un menor índice cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis primaria. Debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria para los pacientes de cáncer de mama que reciben terapia adyuvante con TAC, para reducir el riesgo de una neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente vigilados.

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

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

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

Trastornos respiratorios
Se han notificado casos de síndrome de distress respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio que podrían estar asociados con desenlace mortal. Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.
Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de los mismos, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, ser investigados de forma inmediata, y ser tratados de forma apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con Docetaxel hasta que se disponga del diagnóstico. El uso de tratamiento de soporte temprano podría ayudar a mejorar la enfermedad. Se debe evaluar detenidamente el beneficio de la continuación del tratamiento con Docetaxel.

Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes tratados con 100 mg/m² de Docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de Docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo.
En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el Docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.
En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar Docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.
No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con Docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal
No se dispone de datos en pacientes con la función renal gravemente alterada tratados con Docetaxel.

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

35,5 cm

21,5 cm

Toxicidad cardíaca
Se ha descripto fallo cardíaco en pacientes que reciben Docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderado a grave y se ha asociado con muerte.
Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con Docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ej.: cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardíaca. Para más detalles, ver la ficha técnica de trastuzumab.

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

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

Precauciones adicionales de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama
Neutropenia comprometida
Debe considerarse el uso de G-CFS y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia comprometida (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección).

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

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

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

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

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

INTERACCIONES
Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo del Docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como la ciclosporina, el ketoconazol y la eritromicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.
En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de Docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de Docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4. En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de Docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de Docetaxel de un 49%.
La farmacocinética de Docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El Docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que la prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de Docetaxel.
La unión del Docetaxel a proteínas es elevada (> 95%). Aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* del Docetaxel con medicamentos administrados conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan a la unión del Docetaxel a proteínas. Además, la dexametasona no afecta a la unión del Docetaxel a proteínas. El Docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas.
La farmacocinética de Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. Datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre Docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con Docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo
No hay información sobre el uso del Docetaxel en mujeres embarazadas. El Docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el Docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.
Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con Docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar quedar embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

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

Anticoncepción en hombres y mujeres
Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Fertilidad
En estudios preclínicos, Docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina. Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con Docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para Docetaxel solo, son: neutropenia que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave < 500 células/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 ≥ 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 (≥ 5%) notificados en un estudio fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver ficha técnica de capecitabina).

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

Trastornos del sistema inmunológico
Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con Docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o 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 o más Kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.
Trastornos del sistema nervioso
Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con Docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raro: un caso de alopecia no reversible al final del estudio. El 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Taxanos.
Código ATC: L01CD02.

Mecanismo de acción
El Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de Docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.
Se ha comprobado *in vitro* que Docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La farmacocinética del Docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase 1. El perfil cinético del Docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartimental, con semividas para las fases α, β y γ de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. La última fase se debe en parte a la salida relativamente lenta del Docetaxel desde el compartimento periférico.

Distribución
Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 µg/mL con una AUC correspondiente de 4,6 µg.h/mL. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estadío estacionario fueron de 21 L/h/m² y 113 L, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Tratamiento combinado

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

Capecitabina
El estudio en fase 1 para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de Docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de Docetaxel ($C_{máx}$ y ABC) ni del Docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

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

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

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

Prednisona
No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de Docetaxel.

ESTABILIDAD Y RECOMENDACIONES PARA ALMACENAMIENTO
Los viales sin abrir de Docetaxel se mantendrán estables hasta la fecha de vencimiento que se indica en el envase, si los almacena en refrigerador a 2–8 ºC y se los protege de la luz brillante. El congelamiento no afecta al producto en forma adversa.
Almacenar los viales sin abrir en el refrigerador, a una temperatura entre 2–8 ºC. Retener en el envase original para proteger de la luz brillante.
Solución de premezcla: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 8 horas cuando se conserva entre 2ºC y 8ºC o a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8ºC, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.
Solución para perfusión: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8ºC, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

PREPARACIÓN Y PRECAUCIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN
Docetaxel es un medicamento antineoplásico y al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones en su manipulación y en la preparación de las soluciones de Docetaxel. Se recomienda utilizar guantes.
Si se produce contacto con la piel, tanto si es del concentrado de Docetaxel como si es de la solución premezcla o de la solución de perfusión, debe procederse inmediatamente a un lavado minucioso de la piel con agua y jabón. Si el concentrado de Docetaxel solución premezcla o solución de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y concienzudamente con agua.

Preparación para la administración intravenosa

Preparación de la solución premezcla de Docetaxel
Sacar el número necesario de envases de Docetaxel y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC).
Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.
Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel.
Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.
Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).
La solución premezcla contiene 10 mg/mL de Docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre 2ºC y 8ºC o a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC).

Preparación de la solución de perfusión
Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/mL de Docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de Docetaxel serían necesarios 14 mL de la solución premezcla.
Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa de perfusión sin PVC de 250 mL, que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9%) para perfusión.
Si se requiere una dosis de más de 200 mg de Docetaxel, utilizar un volumen mayor de excipiente de la perfusión, de manera que no se obtenga una concentración superior a 0,74 mg/mL de Docetaxel.
Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento rotatorio.
La solución para perfusión de Docetaxel debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC) y en condiciones normales de luz.
Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla y la solución de perfusión de Docetaxel se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

PRESENTACIONES
Se haya disponible en las siguientes concentraciones:
- Frasco ampolla monodosis de Docetaxel 80 mg/2,0 mL y frasco ampolla monodosis de 6 mL de solvente. Ambos se expenden juntos en un envase tipo blister, dentro de una caja.
- Frasco ampolla monodosis de Docetaxel 20 mg/0,5 mL y frasco ampolla monodosis de 1,5 mL de solvente. Ambos se expenden juntos en un envase tipo blister, dentro de una caja.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 53.374.

20439 V03

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

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes, M.N. N°12.674
Fecha de la última revisión: Diciembre 2014

35,5 cm