



Producto: DOLECTRAN 20 / 80
 Presentación: Solución inyectable
 País/es: Argentina

Version al
 proceso
 interno
 P00

Material: IPP
 Medida: 180 x 250 mm
 Código de Material Nuevo: 125258-00
 Código Visual: 5 - 15 - 21
 Código de Material Anterior: 125162-00
 Soporte: Según Especificación
 Gramaje: Según Especificación
 Color: Negro

Referencias (No imprimir Filete)
 Colas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Cambio de imagen po + DT
P01		
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm

Knight

Dolectran® 20 - 80

Docetaxel Anhidro 20 mg y 80 mg

VÍA ENDOVENOSA ÚNICAMENTE. (PREVIA DILUCIÓN)

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Información para el paciente

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ ES DOLECTRAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

El nombre de este medicamento es DOLECTRAN y posee el ingrediente activo: Docetaxel. Docetaxel pertenece al grupo de medicamentos anticancerosos denominados taxoides, los cuales se extraen de las agujas del árbol del tejo. Su médico le puede recetar DOLECTRAN para el tratamiento del cáncer de mama, formas especiales de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no microcíticas), cáncer de próstata, cáncer gástrico (estómago) o cáncer de cabeza y cuello.

- Para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, DOLECTRAN puede administrarse solo o en combinación con otros medicamentos anticancerosos como Doxorubicina, Trastuzumab o Capecitabina.
- Para el tratamiento del cáncer de mama temprano con afectación ganglionar, DOLECTRAN puede administrarse en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida.
- Para el tratamiento del cáncer de pulmón, DOLECTRAN puede administrarse solo o en combinación con Cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, DOLECTRAN se administra en combinación con un esteroide como Prednisona o Prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, DOLECTRAN se administra en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, DOLECTRAN se administra en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo.

¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR DOLECTRAN?

No use DOLECTRAN:

- si es alérgico al Docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si le han informado de que su número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad de hígado grave.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar DOLECTRAN.

Antes de cada tratamiento con DOLECTRAN, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y que su hígado funciona adecuadamente para recibir DOLECTRAN.

Si su nivel de glóbulos blancos es demasiado bajo, puede sufrir fiebre o infecciones.

Se le recomendará tomar un comprimido de corticosteroide, como Dexametasona, un día antes del inicio del tratamiento con DOLECTRAN y durante uno o dos días después, para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir tras la perfusión de DOLECTRAN. Éstos

incluyen reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, puede que necesite recibir medicación para mantener el número de células sanguíneas.

DOLECTRAN contiene alcohol. Informe a su médico si padece alcoholismo o alguna enfermedad del hígado.

Precaución: Uso de DOLECTRAN con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico del hospital que está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que DOLECTRAN o el otro medicamento pueden no funcionar como se espera en presencia del otro y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Pregunte a su médico si tiene alguna duda.

Embarazo, lactancia y fertilidad

DOLECTRAN no debe ser administrado si está embarazada a menos que su médico se lo recomiende claramente.

No debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe usar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que DOLECTRAN puede dañar al feto. Si se quedara embarazada durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.

No debe amamantar mientras esté en tratamiento con DOLECTRAN.

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

Conducción y uso de máquinas

La cantidad de alcohol de este medicamento puede alterar su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No hay razón para que no pueda conducir entre los ciclos de DOLECTRAN excepto si se siente mareado o no está seguro de sí mismo.

DOLECTRAN contiene etanol

Este medicamento contiene Etanol (alcohol).

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 grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

¿CÓMO SE DEBE USAR DOLECTRAN?

DOLECTRAN le será administrado por un profesional sanitario.

• Dosis recomendada

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

• Forma y vía de administración

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

Frecuencia de administración

Normalmente se le administrará el tratamiento una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a DOLECTRAN.

Por favor informe a su médico en caso de diarrea, llagas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo y agujetas, fiebre y fáctele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá a su médico decidir si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

250 mm

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE DOLECTRAN?

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

Su médico le hablará sobre estos efectos adversos y le explicará los posibles riesgos y beneficios del tratamiento.

La frecuencia de los posibles efectos adversos listados a continuación se definen usando la siguiente clasificación: muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes); raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes); muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con DOLECTRAN cuando se administra solo son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia (pérdida de pelo), náuseas, vómitos, llagas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de DOLECTRAN puede aumentar cuando DOLECTRAN se administra en combinación con otros medicamentos anticancerosos.

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

- sofocos, reacciones en la piel, picores
- opresión en el pecho, dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda
- tensión arterial baja.

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento, sin embargo es importante que les avise inmediatamente si nota alguno de los efectos mencionados arriba.

Entre una perfusión y otra de DOLECTRAN puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar dependiendo de la combinación de medicamentos que reciba.

Muy frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

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

Frecuentes (que afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- candidiasis oral (aftas o llagas)
- deshidratación
- mareos

- audición alterada
- disminución de la tensión arterial; latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis (ardor de estómago)
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuentes (que afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes):

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

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿COMO SE DEBE CONSERVAR DOLECTRAN?

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en la etiqueta de los viales después de VTO. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Este medicamento debe conservarse a temperatura entre 2°C y 8°C al abrigo de la luz.

La solución inicial diluida (solución de premezcla) puede usarse inmediatamente o conservarse tanto en la heladera o a temperatura ambiente por un máximo de 8 horas.

La solución diluida final de DOLECTRAN para infusión se conserva entre 2°C y 25°C y es estable por 4 horas y, tanto para la solución diluida con cloruro de sodio al 0.9% o solución de dextrosa al 5% deben utilizarse dentro de las 4 horas (incluyendo la administración intravenosa de 1 hora).

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

 **Knight**[®]

Knigh[®] es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.598

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

125258-00

Producto: DOLECTRAN 20 / 80
Presentación: Solución inyectable
País/es: Argentina

Versión del proceso interno
POO

Material: IPP
Medida: 180 x 250 mm
Código de Material Nuevo: 120686-00
Código Visual: 5 - 15 - 21
Código de Material Anterior: 125162-00
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Filets)
Cotas

Proceso#	Fecha -Sector	Modificaciones Realizadas
P00		
P01		
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

Knight®

Docetran® 20 - 80

Docetaxel anhidro 20 mg/0,5 mL y 80 mg/2 mL

VÍA ENDOVENOSA ÚNICAMENTE. (PREVIA DILUCIÓN)

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA
DOLECTRAN 20
Cada frasco ampolla de 0,5 mL contiene:
Docetaxel Anhidro.....20 mg
Polisorbato 80 c.s.p..... 0,5 mL
Cada frasco ampolla de diluyente estéril contiene:
Eتانول (96%) 13%, Agua destilada estéril c.s.p. 1,5 ml

DOLECTRAN 80
Cada frasco ampolla de 2 mL contiene:
Docetaxel Anhidro.....80 mg
Polisorbato 80 c.s.p..... 2,0 mL
Cada frasco ampolla de diluyente estéril contiene:
Eتانول (96%) 13%, Agua destilada estéril c.s.p. 6,0 ml

ADVERTENCIA

DOLECTRAN debe administrarse bajo supervisión de un médico especialista en oncología.
De esta manera es posible un manejo adecuado de las complicaciones, del diagnóstico y tratamiento de reacciones adversas que puedan surgir.
Se registró un aumento de la mortalidad asociada al uso de Docetaxel en pacientes que presentaban función hepática anormal, en pacientes que requirieron dosis muy altas de Docetaxel, en pacientes con carcinoma de células pulmonares no pequeñas y en pacientes con antecedentes de un tratamiento quimioterápico con base de platino que recibieron Docetaxel como único agente en dosis de 100 mg/m².
No debe administrarse Docetaxel a pacientes que muestren niveles de bilirrubina superiores al límite superior normal (LSN) ni que presenten niveles elevados de transaminasas (AST y/o ALT >1.5 x LSN) concomitante con niveles de fosfatasa alcalina >2.5 x LSN. Estos factores mencionados pueden aumentar el riesgo de sufrir neutropenia de grado 4, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia grave, estomatitis severa, toxicidad cutánea grave, y muerte por toxicidad. Pacientes que presentaron elevaciones aisladas de transaminasas también tuvieron un mayor riesgo de padecer neutropenia febril de grado 4 y muerte por toxicidad no aumentó.
Tanto la bilirrubina como las transaminasas y la fosfatasa alcalina deberán ser medidas antes de comenzar los ciclos de tratamiento con DOLECTRAN. DOLECTRAN no deberá ser administrado a pacientes con un recuento de neutrófilos <1500 células/mm³ dado que el paciente es más susceptible a sufrir severas infecciones. Deberá realizarse de manera periódica el recuento de células sanguíneas mientras el paciente se encuentre bajo tratamiento con Docetaxel.
Se reportaron reacciones severas de hipersensibilidad caracterizadas por: hipotensión arterial, broncoespasmo y rash/eritema generalizado, o incluso anafilaxia que en pocas veces resultó fatal, en pacientes que recibieron una premedicación de 3 días con Dexametasona.
La aparición de reacciones de hipersensibilidad requiere la discontinuación inmediata del tratamiento y la instauración de una terapia de soporte adecuada. DOLECTRAN no debe administrarse en pacientes con un historial de hipersensibilidad a la droga o a otros fármacos en cuya fórmula contengan polisorbato 80.
Una retención severa de fluido ocurrió en un 6.5 % de pacientes tratados con Docetaxel. Esta se caracterizó por: edema periférico poco tolerado, edema generalizado, derrame pleural que requirió drenaje urgente, disnea en descanso, taponamiento cardíaco o distensión abdominal pronunciada (debida a ascitis).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

Código ATC

L01CD02

INDICACIONES Y USO

Cáncer de mama: DOLECTRAN se encuentra indicado para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico, para quienes la terapia anterior no ha dado resultado.

Docetaxel está indicado en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos.
Cáncer de pulmón de células no pequeñas: DOLECTRAN se encuentra indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas irreseccable, localmente avanzado o metastásico, para quienes la quimioterapia en base a platino no ha resultado.

DOLECTRAN está indicado en combinación con Cisplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas irreseccable, localmente avanzado o metastásico que no hayan recibido quimioterapia previamente para esta condición.

Cáncer de próstata: DOLECTRAN está indicado como terapia adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico, andrógeno-independiente.

Adenocarcinoma gástrico: DOLECTRAN está indicado en combinación con Cisplatino y Fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que no hayan recibido terapia previa para la enfermedad avanzada.

Cáncer de cabeza y cuello: DOLECTRAN está indicado como terapia adyuvante para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la disociación de la red de microtúbulos a nivel celular, red esencial para la función mitótica y de interfase celular.
El Docetaxel al unirse a la tubulina estimula el ensamblaje de la misma para dar lugar a la formación de microtúbulos estables inhibiendo simultáneamente su depolimerización. Docetaxel se fija a la tubulina libre y de esta manera disminuye la concentración intracelular crítica de tubulina. La polimerización estimulada de los microtúbulos conduce a la producción de un conjunto de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de los mismos, lo cual resulta en la inhibición de la mitosis a nivel celular. La fijación del Docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos en los mismos; es en este aspecto en el cual difiere de los otros vtenosos del huso mitótico empleados en la clínica.

Farmacocinética

Absorción

Se ha evaluado en estudios publicados, la farmacocinética de Docetaxel en un grupo de pacientes con cáncer a los que se les administró en dosis de 20 a 115 mg/m². El área bajo la curva fue proporcional a la dosis administrada, siendo las mismas de 70 mg/m² a 115 mg/m² en infusión de 1 a 2 horas. La farmacocinética del Docetaxel sigue un modelo tricómpartimental, con vidas medias α , β y γ de 4 min, 36 min y 11,1 horas respectivamente. El valor promedio para el clearance corporal total fue de 21 L/h/m².

Distribución

La disminución rápida inicial representa la distribución a los compartimentos periféricos y la fase tardía (terminal) se debe, en parte, a un flujo relativamente lento desde el compartimento periférico. El volumen de distribución promedio en estado estacionario fue de 113 L.
Estudios publicados, realizados in vitro mostraron que Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en 94%, principalmente a la glicoproteína α_2 , ácida, albúmina y lipoproteínas.

Metabolismo

El Docetaxel se metaboliza principalmente por medio de la isoenzima CYP3A4 por lo que su metabolismo puede verse afectado por la administración de compuestos que inducen, inhiben o que son sustratos del CYP3A4.

Eliminación

En estudios publicados, se observó que el Docetaxel se elimina tanto en la orina como en las heces tras una metabolización oxidativa en el grupo terbutil éster. La excreción fecal es la principal vía de eliminación. Alrededor del 80% de Docetaxel se recuperó en las heces durante las primeras 48 horas como un metabolito mayor, tres metabolitos menores y pequeñas cantidades del fármaco inalterado (menos del 8%).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad

Según datos disponibles, la farmacocinética de Docetaxel no se vio influenciada por la edad.

Sexo

La farmacocinética de Docetaxel no se vio afectada por el género.

Insuficiencia hepática

No se debe administrar Docetaxel a pacientes con anomalías combinadas en los valores de transaminasas y fosfatasa alcalina. No existen datos disponibles de la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Raza

Estudios interraciales, sugieren que no hay diferencias significativas entre las distintas razas.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de mama

- Paciente con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico a los que la quimioterapia anterior no dio resultado: 60 mg/m² a 100 mg/m² administrado vía intravenosa por una hora cada tres semanas.
- Terapia adyuvante de cáncer de mama operable de ganglios positivos: 75 mg/m² administrados una hora después de la dosis de Doxorubicina y de Ciclofosfamida cada tres semanas por seis ciclos.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

- Pacientes cuya terapia anterior en base a platino no ha dado resultado: 75 mg/m² administrados por vía intravenosa a lo largo de 1 hora cada 3 semanas.
- Pacientes que no recibieron terapia previa: 75 mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, seguido de 75 mg/m² de Cisplatino como infusión de 30-60 minutos cada tres semanas.

Cáncer de próstata

La dosis recomendada de Docetaxel como terapia adyuvante es de 75 mg/m² cada tres semanas como infusión intravenosa de una hora.

Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada de Docetaxel es de 75 mg/m² como infusión intravenosa por una hora, seguido de 75 mg/m² de Cisplatino como infusión intravenosa de 1 a 3 horas (ambas únicamente en el día 1), seguido de Fluorouracilo 750 mg/m² por día, administrado como infusión continua intravenosa de 24 horas durante 5 días, iniciada al final de la infusión de Cisplatino. El tratamiento se repite cada 3 semanas.

Deberá administrarse a los pacientes premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de Cisplatino.

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deberán ser premedicados con antieméticos, Junto con una hidratación adecuada (antes y después de la administración de Cisplatino). Deberá tomarse medidas profilácticas para las infecciones neutropénicas.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia:** Para el tratamiento de inducción de CECC con avance local e inoperable, la dosis recomendada de DOLECTRAN es de 75 mg/m² en infusión I.V. de una hora, seguido de Cisplatino 75 mg/m² como infusión I.V. de una hora el día 1, seguido de Fluorouracilo 750 mg/m² como infusión I.V. continua por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas por 4 ciclos.

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia:** Para el tratamiento de inducción en pacientes con CECC con avance local (irreseccable, bajo grado de curación quirúrgica o de preservación del órgano), la dosis recomendada de Docetaxel es 75 mg/m² como infusión I.V. de una hora en el día 1, seguido de Cisplatino 100 mg/m² como infusión I.V. de 30 min a 3 horas, seguido de Fluorouracilo 1000 mg/m² como infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada tres semanas por 3 ciclos. Tras la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Régimen de premedicación

Todos los pacientes deberán ser premedicados con corticoides orales, como por ejemplo Dexametasona a 16 mg/día tres días previos al comienzo de tratamiento con DOLECTRAN.

En los casos de cáncer de próstata metastásico hormonal-refractorio, en virtud del uso simultáneo de Prednisona, el régimen recomendado de premedicación es 8 mg de Dexametasona por vía oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de Docetaxel.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento

Cáncer de mama

En el caso de pacientes que reciben como dosis inicial 100 mg/m² de Docetaxel y que experimenten tanto neutropenia febril, un recuento de neutrófilos <500 células/mm³ por más de una semana, o reacciones cutáneas graves o acumulativas durante la terapia con DOLECTRAN, deberá ajustarse las dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones, la dosificación deberá reducirse de 75 mg/m² a 55 mg/m² o bien discontinuarse el tratamiento.

De manera inversa, los pacientes que reciben como dosis inicial 60 mg/m² de Docetaxel y no experimenten neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ por más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con DOLECTRAN pueden tolerar dosis más altas. Los pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado 3 deben discontinuar el tratamiento con Docetaxel por completo.

Terapia de combinación con Docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama
Docetaxel, en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida, debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea \geq 1500 células/mm³. Los pacientes que experimenten neutropenia febril deben recibir el factor estimulante de colonias de granulocitos o G-CSF por sus siglas en inglés (Granulocyte colony-stimulating factor) en los ciclos posteriores. Los pacientes que continúen experimentando esta reacción deben seguir recibiendo G-CSF y se les debe reducir la dosis de Docetaxel a 60 mg/m². Se les debe reducir la dosis de DOLECTRAN a 60 mg/m² en los pacientes que experimenten estomatitis de grado 3 o 4. Los pacientes que experimenten reacciones cutáneas graves o acumulativas o signos y/o síntomas neurossensoriales moderados durante el tratamiento con Docetaxel deben tener una reducción de la dosis de 75 a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², se debe discontinuar el tratamiento.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Monoterapia con Docetaxel para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas para quienes la quimioterapia previa, en base a platino, no ha dado resultado.

Los pacientes que reciben Docetaxel en una dosis inicial de 75 mg/m² y que experimenten tanto neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ por más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o toxicidades no hematológicas de grado 3 / 4 durante el tratamiento con DOLECTRAN deberán interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva la toxicidad y luego retomar la administración a dosis de 55 mg/m². Los

pacientes que desarrollen neuropatía periférica de grado 3 deben discontinuar el tratamiento con DOLECTRAN.

Terapia de combinación con Docetaxel en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas que no recibieron quimioterapia previamente.
En los pacientes que recibieron una dosis inicial de 75 mg/m² de Docetaxel en combinación con Cisplatino y cuyo recuento de plaquetas durante el curso de terapia anterior es <25000 células/mm³, en pacientes que experimenten neutropenia febril y en pacientes con toxicidades no hematológicas graves, la dosificación de Docetaxel en los ciclos posteriores deberá reducirse a 65 mg/m². En pacientes que necesiten reducir aún más la dosis, se recomienda una dosis de 50 mg/m².

Cáncer de próstata

Docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos es \geq 1500 células/mm³. Los pacientes que experimenten tanto neutropenia febril, recuento de neutrófilos <500 células/mm³ por más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o signos y/o síntomas neurossensoriales moderados durante el tratamiento con DOLECTRAN deberán recibir una dosis de 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones, el tratamiento deberá discontinuarse.

Cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello

Terapia de combinación de Docetaxel con Cisplatino y Fluorouracilo para cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes bajo tratamiento con Docetaxel, en combinación con Cisplatino y Fluorouracilo, deberán recibir antieméticos así como una hidratación adecuada. En el caso de presentarse neutropenia febril, infección documentada con neutropenia, o casos de neutropenia de más de 7 días de duración, se recomienda G-CSF durante el segundo ciclo y/o posteriores. Si se observa un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección por neutropenia pese al uso de G-CSF, la dosis de Docetaxel deberá reducirse a 60 mg/m². Si se observan episodios posteriores de complicación por neutropenia, la dosis de Docetaxel deberá ser reducida a 45 mg/m².

En el caso de presentarse trombocitopenia de grado 4, la dosis de Docetaxel deberá reducirse a 60 mg/m². Los pacientes interrumpirán el tratamiento con Docetaxel hasta que el nivel de neutrófilos vuelva a ser > 1.500 células/mm³ y > 100.000 células/mm³, respectivamente. Si estas toxicidades persisten, se deberá discontinuar el tratamiento.

La siguiente tabla muestra las dosis recomendadas en caso de presentarse toxicidades en pacientes que reciben Docetaxel en combinación con Cisplatino y Fluorouracilo.

Toxicidad	Ajuste de dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de Fluorouracilo en un 20%. Segundo episodio: luego reducir la dosis de Docetaxel en un 20%
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir la dosis de Docetaxel y Fluorouracilo en un 20%
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de Fluorouracilo en un 20%. Segundo episodio: discontinuar solamente el Fluorouracilo, en todos los ciclosposteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de Docetaxel en un 20%.
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: discontinuar Fluorouracilo solo, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de Docetaxel en un 20%.

Disfunción hepática

En caso de AST/ALT > 2.5 a \leq 5 x ULN y AP \leq 2.5 x ULN, o AST/ALT > 1.5 a \leq 5 x ULN y AP > 2.5 a \leq 5 x ULN, la dosis de Docetaxel se debe reducir en un 20%. En caso de AST/ALT > 5 x ULN y/o AP > 5 x ULN, la administración de Docetaxel debe discontinuarse.

Modificaciones y demoras de la dosis de Cisplatino para el tratamiento de cáncer gástrico

Neuropatía periférica: Se debe realizar un examen neurológico antes de iniciar el tratamiento y luego al menos cada 2 ciclos y al final del tratamiento. En caso de observarse signos o síntomas neurológicos, deberán efectuarse exámenes de manera periódica, pudiéndose realizar las siguientes modificaciones en la dosis, de acuerdo con el grado NCIC-CTC:

- Grado 2: Reducir la dosis de Cisplatino en un 20%.
- Grado 3: Discontinuar el tratamiento.

Ototoxicidad: En el caso de presentarse toxicidad de grado 3, discontinuar el tratamiento.

Neftrotóxicidad: En el caso de detectarse un aumento en los valores de creatinina sérica de grado 2, es decir >1.5 x valor normal, a pesar de una hidratación adecuada, el Clcr deberá determinarse antes del inicio del siguiente ciclo y considerarse las siguientes reducciones de la dosis.

Resultado del clearance de creatinina antes del próximo ciclo	Dosis de Cisplatino del próximo ciclo
---	---------------------------------------

Clcr \geq 60 mL/min
Se administró una dosis completa de Cisplatino. Clcr se repitió antes de cada ciclo de tratamiento.

Clcr entre 40 y 59 mL/min
La dosis de Cisplatino se redujo en un 50% en el ciclo posterior. Si a final del ciclo, el Clcr > 60 mL/min, la dosis total de Cisplatino se reinstaurará al siguiente ciclo.
Si no se observó recuperación, se deberá omitir la administración de Cisplatino en el siguiente ciclo de tratamiento.

Clcr < 40 mL/min
La dosis de Cisplatino se omitió solamente en ese ciclo de tratamiento.

Si al final del ciclo el Clcr es todavía <40mL/min, se discontinuó la administración de Cisplatino.
Si al final del ciclo el Clcr es >40 y <60 mL/min, se administrará un 50% de la dosis de Cisplatino en el próximo ciclo.

Si al final del ciclo el Clcr es >60 mL/min, se administrará una dosis completa de Cisplatino en el próximo ciclo.

Modificaciones de la dosis de Fluorouracilo y demoras en el tratamiento

En el caso de presentarse eritrodisstesia palmo-plantar de grado 2 o mayor, la administración de Fluorouracilo deberá discontinuarse hasta la recuperación del paciente. Deberá reducirse la dosis de Fluorouracilo en un 20%.

Para otras toxicidades mayores de grado 3, excepto alopecia y anemia, la quimioterapia deberá demorarse (por un máximo de dos semanas de la fecha planificada de la infusión) hasta que se resuelva a grado 1 y luego reanudar, en caso que el médico así lo considere.

Modo de preparación de DOLECTRAN y Precauciones durante su administración

Docetaxel es una droga antineoplásica citotóxica, y como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipula y preparan las soluciones.

Si DOLECTRAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Si DOLECTRAN solución concentrada, solución de premezclado o solución de infusión entraran en contacto con la piel, lave a fondo inmediatamente con jabón y agua.

Si DOLECTRAN solución concentrada, solución de premezclado o solución de infusión entraran en contacto con la mucosa, lave a fondo inmediatamente con agua.

No se recomienda el contacto del concentrado de Docetaxel con equipo de PVC plastificado o dispositivos utilizados para preparar soluciones para infusión. A fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que puede ser arrastrado de las bolsas o equipos de PVC para infusión, la dilución final de Docetaxel para infusión deberá usarse en frascos (de vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefin) y administrarse a través de equipos de administración con doble revestimiento de polietileno.

Preparación y Precauciones para su administración

DOLECTRAN solución concentrada para inyección necesita diluirse previo a la administración. Se ruega seguir las instrucciones para su preparación que se incluyen a continuación.

A. Preparación de la Solución de Premezclado

1. Saque del refrigerador la cantidad apropiada de viales de DOLECTRAN concentrado para inyección. Permita que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.

2. Aseptícamente retire el contenido del vial de diluyente con una jeringa y transfiera el contenido al vial de DOLECTRAN concentrado para inyección (aproximadamente 1.8 ml para DOLECTRAN 20 y 7.1 ml para DOLECTRAN 80). Se obtendrá así una solución inicial diluida de 10 mg/ml de Docetaxel.

3. Mezclar la solución diluida invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos para asegurar una mezcla completa del concentrado y el diluyente. No agitar.

4. La solución de premezclado de DOLECTRAN (10 mg de Docetaxel/ml) debe ser transparente. Permita que la solución de premezclado repose durante al menos minutos para permitir que se disipe la espuma. No es necesario que toda la espuma se disipe antes de continuar con el proceso de preparación.

La solución inicial diluida puede usarse inmediatamente o conservarse tanto en la heladera o a temperatura ambiente por un máximo de 8 horas.

B. Preparación de la Solución de Infusión

1. Aseptícamente retire la cantidad necesaria de la premezcla de Docetaxel con una jeringa calibrada e inyecte el volumen necesario de la solución de premezclado en una bolsa o envase de infusión de 250 ml de Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% o Solución de Dextrosa al 5% para producir una concentración final de 0.3 a 0.74 mg/mL.

Si se necesita una dosis mayor a los 200 mg de Docetaxel, usar una mayor cantidad de volumen de la infusión vehículo a fin de no exceder una concentración de 0.74 mg/ml de DOLECTRAN.

2. Al finalizar la infusión, debe haber rotación manual.

3. Como con todos los productos parenterales, se debe inspeccionar en forma visual el DOLECTRAN para verificar la presencia de partículas de material o cambio en la coloración antes de proceder a su administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Cuando la solución premezclada de Docetaxel para inyección, o la solución para infusión, no sea transparente o presente formación de precipitado, se debe desechar la solución.

La solución para infusión de DOLECTRAN se debe administrar en forma endovenosa como infusión de 1 hora, a temperatura ambiente y en condiciones de iluminación normal.

La solución diluida final de DOLECTRAN para infusión se conserva entre 2°C y 25°C y es estable por 4 horas y, tanto para la solución diluida con cloruro de sodio al 0.9% o solución de dextrosa al 5% deben utilizarse dentro de las 4 horas (incluyendo la administración intravenosa de 1 hora).

CONTRAINDICACIONES

DOLECTRAN se halla contraindicado en pacientes que posean antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a Docetaxel, a Polisorbato 80 o a Eتانول (dado que este último se encuentra presente en el diluyente).

No se debe administrar DOLECTRAN a pacientes con recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³.

DOLECTRAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En cáncer de mama y cáncer de pulmón no microcítico, la premedicación con un corticoesteroide oral, como Dexametasona 16 mg al día (por ejemplo, 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando el día anterior a la administración de Docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos, y también la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es Dexametasona 8 mg 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 recuento de neutrófilos se produjo a una mediana de 12 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes muy pret tratados. Debe efectuarse en todos los pacientes tratados con Docetaxel una monitorización frecuente de recuentos de sangre completos. Los pacientes deben volver a tratarse con Docetaxel cuando los neutrófilos vuelvan a alcanzar un nivel \geq 1500 células/mm³.

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

En pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo (TCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF en profilaxis para atenuar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TCF deben monitorizarse estrechamente.

En pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida, se produjo una menor incidencia de neutropenia febril y/o infección neutropénica cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis. Se debe considerar profilaxis primaria con G-CSF en pacientes que reciben terapia adyuvante con Docetaxel, Doxorubicina, Ciclofosfamida, para el cáncer de mama con el fin de mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciben Docetaxel, Doxorubicina, Ciclofosfamida.

Precauciones adicionales para utilizar como tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Neutropenia complicada

Para pacientes que experimentan neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), debe considerarse el uso de G-CSF y la reducción de la dosis.

Reacciones gastrointestinales

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Se debe monitorizar en los pacientes la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapia y durante el período de seguimiento. En pacientes tratados con el régimen Docetaxel, Doxorubicina, Ciclofosfamida para cáncer de mama con afectación ganglionar, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva ha sido más alto durante el primer año después del tratamiento.

Leucemia

En los pacientes tratados con el régimen Docetaxel, Doxorubicina, Ciclofosfamida el riesgo de desarrollar mielodisplasia o leucemia mieloide tardía hace necesario el seguimiento hematológico.

Pacientes con más de 4 ganglios axilares comprometidos

Como el beneficio observado en pacientes con más de 4 ganglios axilares comprometidos no fue estadísticamente significativo en supervivencia libre de enfermedad (DFS por sus siglas en inglés) y en supervivencia global (OS por sus siglas en inglés), el balance beneficio/riesgo positivo del régimen Docetaxel, Doxorubicina, Ciclofosfamida en pacientes con más de 4 ganglios axilares comprometidos no se demostró por completo en el análisis final.

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles en pacientes >70 años de edad respecto al uso de Docetaxel en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida son limitados. En estudios publicados, pacientes tratados con Docetaxel cada tres semanas, la incidencia de aparición de cambios en las uñas aumentó en un índice $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes. La incidencia de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados se produjo en índices de $\geq 10\%$ en pacientes de 75 años o más en comparación con los menores de 65 años.

En estudios publicados de pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo en cáncer gástrico, la incidencia de acontecimientos adversos graves fue mayor en los pacientes ancianos comparado con los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes acontecimientos adversos (todos los grados): letargo, estomatitis e infección neutropénica se produjo a índices $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes.

Los pacientes ancianos tratados con TCF deberán ser monitorizados atentamente.

Excipientes

Este medicamento contiene etanol.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo y el contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir o alterar los efectos de otros medicamentos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* publicados han demostrado que el metabolismo de Docetaxel puede modificarse con la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por (y por lo tanto pueden inhibir competitivamente la enzima) el citocromo P450-3A, como la Clospiroina, Terfenadina, Ketoconazol, Eritromicina y Troleandomicina. Como resultado, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con estos medicamentos como terapia concomitante, ya que existe un potencial riesgo de interacción.

La unión de Docetaxel a proteínas es elevada (~95%). Aunque no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de Docetaxel con la administración de medicación concomitante, las interacciones *in vitro* con medicamentos estrechamente ligados a proteínas como Eritromicina, Difenhidramina, Proporanolol, Propanolona, Fenitoína, Salicilato, Sulfametoxazol y Valproato Sódico no afectaron a la unión de Docetaxel a proteínas. Además, la Dexametasona no afectó a la unión de Docetaxel a proteínas. Docetaxel no afectó la unión de digtioxina.

La co-administración de Docetaxel, Doxorubicina y Ciclofosfamida no afectó a la farmacocinética de estos medicamentos. Existen datos limitados de un único ensayo no controlado que sugiere interacción entre Docetaxel y Carboplatino. Combinado con Docetaxel, el aclaramiento de Carboplatino fue aproximadamente un 50% superior a los valores previamente notificados con Carboplatino en monoterapia.

Se han publicado estudios de farmacocinética de Docetaxel en presencia de Prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Docetaxel se metaboliza mediante CYP3A4 y se sabe que la Prednisona induce CYP3A4. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo de la Prednisona en la farmacocinética de Docetaxel.

Se han notificado casos clínicos compatibles con un aumento de toxicidad del Docetaxel cuando se combina con Ritonavir. El mecanismo que hay detrás de esta interacción es la inhibición del CYP3A4, la isoenzima principal implicada en el metabolismo de Docetaxel por Ritonavir.

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. La cantidad de alcohol presente en este medicamento puede alterar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Deterioro de la fertilidad.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de Docetaxel. En el ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO-K1 y en la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones que recibieron entre 0,39 y 1,56 mg/kg de Docetaxel (alrededor de 1/60 a 1/15 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²), se ha demostrado que Docetaxel es clastogénico. Sin embargo, no indujo mutagenicidad en la prueba de Ames o en el ensayo de mutación del gen CHO/HGPRT.

Cuando Docetaxel fue administrado en ratas en dosis múltiples intravenosas de hasta 0,3 mg/kg (1/50 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²), no se observó una reducción en la fertilidad pero sí en los pesos testiculares. Esto coincide con los hallazgos de un estudio de toxicidad de 10 ciclos (dosificación de una vez al día cada 21 días durante 6 meses) realizado en ratas y perros donde se observó atrofia o degeneración testicular con dosis intravenosas de 5 mg/kg en ratas y 0,375 mg/kg (1/3 y 1/15 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m², respectivamente). Un aumento en la frecuencia de dosificación en ratas causó efectos similares con dosis menores.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo.

Categoría D.

En base a su mecanismo de acción y los hallazgos obtenidos a partir de estudios en animales, Docetaxel puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Si se administra Docetaxel durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe el fármaco, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deberán evitar quedar embarazadas durante la terapia con DOLECTRAN.

Estudios realizados en ratas y conejas a las que se les administró dosis entre 0,3 y 0,03 mg/kg/día (1/50 y 1/300 la dosis máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) durante el período de organogénesis, mostraron que el Docetaxel es embriotóxico y fototóxico. Se observó un aumento de la mortalidad intrauterina, aumento de la resorción, reducción del peso fetal y retardo en la osificación fetal). Asimismo, se reportó también toxicidad maternal.

Lactancia

No se ha determinado si Docetaxel pasa a la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna humana y al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe decidir si discontinuar la lactancia o el fármaco, considerando la importancia del mismo para la madre.

Uso en pacientes pediátricos

No se han establecido la eficacia de Docetaxel en pacientes pediátricos como monoterapia o en combinación. El perfil de seguridad general de Docetaxel en pacientes pediátricos que recibieron monoterapia o TCF fue consistente con el perfil de seguridad conocido en los adultos.

Uso en pacientes de edad avanzada

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada deberá ser cautelosa, dado la mayor frecuencia que presentan respecto al deterioro de la función renal, hepática, cardíaca y a enfermedad concomitante u otra terapia con fármacos.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con niveles de bilirrubina mayores al límite superior normal no deben recibir Docetaxel. Además, los pacientes con niveles de AST y/o ALT $> 1,5 \times$ LSN concomitante con niveles de fosfatasa alcalina $> 2,5 \times$ LSN tampoco deben recibir Docetaxel.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

Las reacciones adversas consideradas posibles o probablemente relacionadas con la administración de Docetaxel se obtuvieron de estudios publicados en:

- Pacientes tratados con 100 mg/m² y 75 mg/m² de Docetaxel en monoterapia.
- Pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Doxorubicina.
- Pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Cisplatino.
- Pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Trastuzumab.
- Pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Capecitabina.
- Pacientes tratados con Docetaxel en combinación con Prednisona o Prednisolona.
- Pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida.
- Pacientes de adenocarcinoma gástrico tratados con Docetaxel en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo.
- Pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con Docetaxel en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo.

Estas reacciones se describieron utilizando el Criterio de Toxicidad Común del NCI (National Cancer Institute) (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) y los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raros (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas para Docetaxel únicamente son:

- neutropenia (fue reversible y no acusó ser caracterizan por hipo o hiperpigmentación, y algunas veces, dolor y onicóclisis).
- 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 Docetaxel se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Para la combinación con Trastuzumab, hubo una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos de Grado 4 con respecto a Docetaxel en monoterapia.

Para la combinación con Capecitabina, se presentan las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento, notificadas en estudios publicados en pacientes con cáncer de mama cuyo tratamiento con Antraciclina había fracasado (ver prospecto de Capecitabina).

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas frecuentemente con Docetaxel:

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron generalmente a los pocos minutos de iniciarse la perfusión de Docetaxel y fueron normalmente de leves a moderadas. Los síntomas más frecuentemente notificados fueron enrojecimiento, erupción con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea, y fiebre o escalofríos. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o erupción/eritema generalizados.

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, disestesias o dolor, incluyendo sensación de quemazón. Los acontecimientos neuromotores se caracterizan principalmente por debilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se observaron reacciones cutáneas reversibles, generalmente consideradas de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por una erupción, incluyendo brotes localizados, principalmente en manos y pies (incluido síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax, y se asociaron con frecuencia a prurito. En general, las erupciones se produjeron en la semana después de la perfusión con Docetaxel. Con menor frecuencia se notificaron síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que rara vez ocasionaron la interrupción o la discontinuación del tratamiento con Docetaxel. Los trastornos graves de las uñas se caracterizan por hipo o hiperpigmentación, y algunas veces, dolor y onicóclisis. 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, flegitis o extravasación e hinchazón de la vena. La retención de líquidos incluye acontecimientos tales como 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 kg o más. La retención de líquido es acumulativa en incidencia y gravedad.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: episodios de hemorragia asociados con trombocitopenia grado 3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en un 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia. Estos acontecimientos revertieron de forma espontánea en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: un caso de alopecia irreversible al finalizar el 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 acumulativa hasta la interrupción del tratamiento fue superior a 1.000 mg/m² y la mediana de tiempo hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (intervalo de 0 a 42 semanas). En pacientes con premedicación, el inicio de retención moderada y grave se retrasa (mediana de la dosis acumulativa: 818,9 mg/m²) comparado con pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulativa: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes durante los primeros ciclos de la terapia.

Experiencia post-comercialización

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico relacionados con Docetaxel, cuando se utiliza en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de supresión de médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas.

Se han notificado casos de coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

Se han observado casos raros de convulsión o pérdida transitoria del conocimiento con la administración de Docetaxel. Estas reacciones a veces aparecen durante la perfusión del medicamento.

Trastornos oculares

Se han notificado casos muy raros de perturbaciones visuales transitorias (destellos, luces deslumbrantes, escotomas), que aparecieron normalmente durante la perfusión de medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones fueron reversibles tras la discontinuación de la perfusión. Rara vez se han notificado casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, o casos de obstrucción del conducto lagrimal con excesiva producción de lágrimas.

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos raros de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado algunos acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de dificultad respiratoria, neumonía intersticial y fibrosis pulmonar, algunas veces mortal. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes tratados con radioterapia concomitante.

Se han notificado casos raros de coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

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

Trastornos hepato-biliares

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica.

En algunos casos, factores concomitantes pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Se han notificado cambios de tipo esclerodérmico, por lo general precedidos de linfedema periférico, con el uso de Docetaxel. Se han notificado casos de alopecia persistente.

Trastornos renales y urinarios

Se han notificado casos de insuficiencia renal y fallo renal. En aproximadamente el 20% de estos casos no había ningún factor de riesgo de fallo renal agudo como medicación concomitante nefrotóxica y trastornos gastrointestinales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación. La retención de líquidos no ha estado acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Raramente se han notificado casos de deshidratación y edema pulmonar.

SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de Docetaxel. En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en una unidad especializada donde se puedan monitorear las funciones vitales y administrar tratamiento de apoyo según sea necesario. Las complicaciones que se previenen por sobredosis, incluyen: supresión de médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Hubo dos informes de sobredosis. Un paciente recibió una infusión de 150 mg/m² en una hora, otro recibió 200 mg/m² en la misma forma y tiempo. Ambos pacientes experimentaron una neutropenia grave, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesia leve y se recuperaron sin incidentes.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (01) 4962-6666/ 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (01) 4654-6648/ 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla + 1 frasco ampolla diluyente

Dolectran 80: 1 frasco ampolla de 2 ml + 1 frasco ampolla diluyente de 6 ml.

Dolectran 20: 1 frasco ampolla de 0,5 ml + 1 frasco ampolla diluyente de 1,5 ml.

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

“Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión: Abril 2013



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Cert. Nº 47.598

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.

General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.