Docetaxel Tuteur
Docetaxel

Inyectable endovenoso concentrado 20 mg /0,5 ml y 80 mg / 2 ml
Concentrado para solución para perfusión 20 mg / 2 ml y 80 mg / 8 ml

Vía de administración endovenosa

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla de *DOCETAXEL TUTEUR* 20 mg/0,5 ml, inyectable endovenoso concentrado, contiene: Docetaxel (anhidro) 20,0 mg, Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro.
Cada frasco de 0,5 ml contiene 0,5 ml de Polisorbato de Etanol (11% (v/v) en agua para inyectar).
Cada frasco ampolla de *DOCETAXEL TUTEUR* 80 mg/2 ml, inyectable endovenoso concentrado, contiene: Docetaxel (anhidro) 80,0 mg, Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro.
Cada frasco de 2 ml contiene 2,0 ml de Polisorbato de Etanol (11% (v/v) en agua para inyectar).
Cada frasco ampolla de *DOCETAXEL TUTEUR* 20 mg/2 ml, concentrado para solución para perfusión, contiene: Docetaxel (anhidro) 20,0 mg, Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol anhidro.
Cada frasco ampolla de *DOCETAXEL TUTEUR* 80 mg/8 ml, concentrado para solución para perfusión, contiene: Docetaxel (anhidro) 80,0 mg, Excipientes: Polisorbato 80, Ácido cítrico anhidro, Etanol anhidro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Neoplasia
Código ATC: L01CD02

INDICACIONES
Cáncer de Mama
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado en el tratamiento adyuvante en pacientes con:
- Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar.
- Cáncer de Mama operable sin compromiso ganglionar.

En pacientes con Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a los que son candidatos para recibir quimioterapia de acuerdo con los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del Cáncer de Mama positivo.
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con doxorubicina está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico sin indicaciones previas de quimioterapia citotóxica para esta enfermedad.
DOCETAXEL TUTEUR, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico tras ofrecerse la terapia citotóxica previa que debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama metastásico que sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama localmente avanzado o metastásico no sometidas a terapia citotóxica previa que hayan recibido una antraciclina.
Cáncer de Pulmón y células no pequeñas
DOCETAXEL TUTEUR está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de quimioterapia previa.
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Pulmón a células no pequeñas no resecable localmente avanzado o metastásico que no han recibido quimioterapia previa por la enfermedad metastásica.
Cáncer de Próstata
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con prednisona o prednisolona está indicado en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Próstata metastásico hormonorresistente.
Cáncer de Estómago
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado en el tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma Gástrico metastásico, incluido el Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
Cáncer de Cabeza y Cuello
DOCETAXEL TUTEUR en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado en 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 estimulando el ensamblaje de los tubulinas en los microtúbulos mediante su desagregación. Es 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 inhibe la movilidad de las células que se encuentran en los fumones vitales de la mitosis e interfiere
Efecto farmacodinámico
Docetaxel muestra actividad citotóxica, in vitro, frente a estas líneas celulares de tumores murinos y humanos, y a células tumorales humanas resistentes antipaciclos, en ensayos por dilución. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Administrado en nuestro período de siguiente, por no en todas las líneas celulares que expresan p-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversos drogas, in vivo, Docetaxel no ejerce su cancilgenity y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral frente a tumores murinos y tumores humanos.
Eficacia y seguridad clínica
Cáncer de Mama
Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante
Pacientes con Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar (Estudio 1)
Un estudio clínico abierto randomizado aprobó el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar y resultó de excelente en tumorales (APS) ≥ 90%, entre los 18 y los 70 años. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4 o más), se randomizaron 1491 pacientes para recibir Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 60 mg/m² de doxorubicina seguidas de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC), ambos regímenes se administraron cada 3 semanas durante 6 ciclos. Los pacientes del grupo FAC recibieron profilaxis de la toxicidad gastrointestinal con metoclopramida y/o fenotiazinas de acción de 1 día. Se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) como profilaxis secundaria (días posteriores que presentaron neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacina por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos (RE) positivos recibieron tamoxifeno (20 mg/día por vía oral durante 5 años). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 52 años. Los directores ingresaron en las instituciones participantes y se admitieron a ellos los pacientes que recibieron TAC y el 70% de ellos recibieron FAC.
Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados aproximadamente 400 eventos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el análisis final se realizó después de que fueran registrados 1000 eventos de supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes disponían de 10 años de estudio de seguimiento (a menos que la duración mínima de seguimiento de 5 años de estudio de seguimiento (a menos que la duración mínima de seguimiento de 5 años de estudio de seguimiento). La SLE fue la variable principal de eficacia y la sobrevida global (SG) fue la variable secundaria de eficacia.
Los análisis de eficacia se realizaron en la población de intención de tratar (IDT). Se estimaron las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLE, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o más ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.
Los resultados del análisis final del estudio demostraron una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC.
En resúmenes los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

	Sobrevida libre de enfermedad			Sobrevida global		
Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Razón de riesgo*	IC 95%	Razón de riesgo*	IC 95%	p=
N° de ganglios positivos						
1-3	745	0,60	0,454-0,81	0,6949	0,74	0,514-0,95	0,0020
Total	491	0,70	0,534-0,91	0,0067	0,60	0,464-0,80	0,0006
4 o más	279	0,87	0,54-1,39	0,2898	0,87	0,574-1,3	0,2748

Una razón de riesgo menor que 1 indica que TAC está asociado a una mejor sobrevida libre de enfermedad comparado con FAC
Pacientes con Cáncer de Mama operable, sin compromiso ganglionar, susceptibles de recibir quimioterapia (Estudio 2)
Los datos de un estudio multicéntrico abierto randomizado aprobó el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con Cáncer de Mama operable sin compromiso ganglionar candidatos para recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 500 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC), con 521 (n= 521) pacientes, como tratamiento adyuvante del Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar con alto riesgo de recaída según criterios St.Gallen 1998 (tamaño del tumor > 2 cm y/o RE+) y/o RP+ negativo) y/o edades grado histológicos alto (grado 3 a 4) y/o < 35 años de edad. Antes regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que la doxorubicina y la ciclofosfamida se administraron en 1 día. Los pacientes del grupo FAC recibieron profilaxis de la toxicidad gastrointestinal con metoclopramida y/o fenotiazinas de 1 día. Se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en profilaxis primaria (en ambos grupos) en pacientes que recibieron Docetaxel con profilaxis secundaria (en ambos grupos) en pacientes que presentaron neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección. Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacina por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos (RE) positivos recibieron tamoxifeno (20 mg/día por vía oral durante 5 años). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 52 años. Los directores ingresaron en las instituciones participantes y se admitieron a ellos los pacientes que recibieron TAC y el 70% de ellos recibieron FAC.
Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados aproximadamente 400 eventos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el análisis final se realizó después de que fueran registrados 1000 eventos de supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes disponían de 10 años de estudio de seguimiento (a menos que la duración mínima de seguimiento de 5 años de estudio de seguimiento). La SLE fue la variable principal de eficacia y la sobrevida global (SG) fue la variable secundaria de eficacia.
Los análisis de eficacia se realizaron en la población de intención de tratar (IDT). Se estimaron las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLE, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o más ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.
Los resultados del análisis final del estudio demostraron una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC.
En resúmenes los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

	Sobrevida libre de enfermedad			Sobrevida global		
Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Razón de riesgo*	IC 95%	Razón de riesgo*	IC 95%	p=
N° de ganglios positivos						
Total	745	0,80	0,64-0,99	0,0549	0,74	0,514-0,95	0,0020
1-3	491	0,70	0,534-0,91	0,0067	0,60	0,464-0,80	0,0006
4 o más	279	0,87	0,54-1,39	0,2898	0,87	0,574-1,3	0,2748

Una razón de riesgo menor que 1 indica que TAC está asociado a una mejor sobrevida libre de enfermedad comparado con FAC
Pacientes con Cáncer de Mama operable, sin compromiso ganglionar, susceptibles de recibir quimioterapia (Estudio 2)
Los datos de un estudio multicéntrico abierto randomizado aprobó el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con Cáncer de Mama operable sin compromiso ganglionar candidatos para recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 500 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC) con 521 (n= 521) pacientes, como tratamiento adyuvante del Cáncer de Mama operable con compromiso ganglionar con alto riesgo de recaída según criterios St.Gallen 1998 (tamaño del tumor > 2 cm

tratados con Docetaxel. Los pacientes que presentaron una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a Docetaxel. Antes de iniciar la reacción de hipersensibilidad más grave, todos los pacientes deberán ser sistemáticamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con Docetaxel.

Reacciones cutáneas

Se observaron 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 concluido a la interrupción o modificación del tratamiento.

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

Se han notificado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria, algunas veces mortales. Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Si se detectan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de los mismos, debe evaluarse al paciente para determinar la etiología de los mismos y valorar el tratamiento apropiado, de forma inmediata. Se recomienda que el tratamiento con Docetaxel esté suspendido hasta el diagnóstico. En caso de tratamiento de soporte temprano podría ayudar a mejorar la enfermedad. Se debe evaluar detalladamente el beneficio/riesgo de la reanudación del tratamiento.

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

Se ha descrito IM y cardiaco en pacientes que reciben Docetaxel en combinación con trastuzumab, un particular después de quimioterapia adyuvante con antraciclinas. Los factores de riesgo de IM también deben ser tenidos en cuenta antes de prescribir Docetaxel en combinación con trastuzumab, y debe realizar una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitorizada durante el tratamiento (por ejemplo, cada 3 meses) para facilitar la identificación de aquellos pacientes que pueden experimentar un daño cardíaco de grado avanzado. Si se produce, es reversible.

De ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular, algunas veces letal, en pacientes tratados con Docetaxel en regímenes de combinación que incluyen dexrazoxina, 5-fluorouracilo y ciclofosfamida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se recomienda una evaluación cardíaca moral.

Trastornos oculares

Si se desarrolla edema macular clínico (EMC) en pacientes tratados con Docetaxel, debe realizar un examen oftalmológico completo de forma urgente en los pacientes que presenten deterioro de la visión. En caso de que se diagnostique EMC, definitivamente con Docetaxel se debe interrumpir e iniciar la terapia adecuada (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

PRECAUCIONES

Mielosupresión

Debe considerarse el uso de G-CSF y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia con complicaciones (neutropenia febril, infecciones, neutropenia grave).

Reacciones gastrointestinales

Sintomas como dolor y sensibilidad abdominal (ternura), fiebre, diarrea, con o sin neutropenia pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser evaluados y tratados de forma inmediata.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los pacientes que han sido previamente tratados para detectar sintomas de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) durante la terapia y durante el periodo de seguimiento, los pacientes tratados con Docetaxel en combinación con trastuzumab y doxorrubicina, el riesgo de ICC fue superior durante el primer año después del tratamiento.

Cálculos

En los pacientes tratados con Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se requiere un seguimiento hematológico por el riesgo de cálculos en los riñones y en la vejiga.

Síndrome con y ganglios o no

Como el beneficio observado en pacientes con ganglios o más no ha establecimiento significativo respecto a la SLE y SG, la relación beneficio/riesgo de Docetaxel en pacientes con ganglios o más no está completamente demostrada en el análisis final.

Uso en Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes tratados con 100 mg/m² de Docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (AST y/o ALT) >1,5 x LSN, junto con FAL > 2,5 x LSN, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como sepsis y hemorragia gastrointestinal, incluyendo 4 casos de muerte por sepsis en pacientes con niveles de transaminasas > 2,5 x LSN y FAL > 7,5 x LSN. Se recomienda de Docetaxel en pacientes con niveles elevados de transaminasas de la función hepática de de 75 mg/m² y se combinan dichos niveles de comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo.

En pacientes con bilirrubina sérica mayor del 3N y/o AST y ALT > 3,5N junto con FAL > 6 x LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el Docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté extremadamente indicado.

Los pacientes con bilirrubina sérica mayor del 3N y/o AST y ALT > 3,5N junto con FAL > 6 x LSN, no se recomienda el Docetaxel.

Los pacientes con AST y/o ALT > 3,5 x LSN, asociado con FAL > 2,5 x LSN y bilirrubina > 1 x LSN, en estos pacientes no se debe utilizar Docetaxel a menos que esté extremadamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

No se dispone de datos en pacientes con tumores hepáticos tratados con Docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave/severa ultimada tratados con Docetaxel.

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años en tratamiento con Docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida son limitados.

En 520 pacientes tratados con Docetaxel cada 3 semanas en un estudio de Cáncer de Próstata, 308 tenían 65 o más años y 68 eran mayores de 75. En pacientes tratados con Docetaxel cada 3 semanas, la dosis de incidencia de aparición de sombras en los ojos relacionada con el tratamiento aumentó en un 10 % en pacientes de 65 años o más y fue más superior en comparación con los más jóvenes. La incidencia de aparición de fiebre, diarrea, anorexia y astenia periférica relacionados con el tratamiento fue un > 10% superior en pacientes de 75 años o más en comparación con los más jóvenes.

De los 392 pacientes tratados con Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de Cáncer Gástrico (201 incluidos en la Fase III), 79 en la Fase III, 74 tenían al menos 65 años y 4 tenían más de 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes de edad avanzada tratados en la Fase III. Los pacientes de 65 años o más tuvieron una incidencia de astenia grave (grado 3/4) de aproximadamente el 10% en los pacientes de 65 años o más comparado con los más jóvenes. Neutropenia, estomatitis e infección neutropénica, fueron también ligeramente más frecuentes en los pacientes de edad avanzada.

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Docetaxel en niños.

Interacciones

Otros medicamentos contraindicados durante el tratamiento con Docetaxel, en los casos de pacientes que padecen Alcoholismo.

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

Se debe considerar los posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

Se recomienda que los pacientes tratados con Docetaxel, no conduzcan o manejen maquinaria.

La combinación de cisplatino está indicadamente perjudicial para los efectos de otros medicamentos.

Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el sistema P450nr3A, lo que puede inducir cierto competitivamente la excitoxina, como ciclosporina, ketoconazol y eritromicina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando los pacientes se traten juntamente con estos medicamentos, dado que puede ser necesario un ajuste de la dosis de Docetaxel.

Para combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Docetaxel. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, boceprevir, telithromycin, nefazodona), se debe realizar un control clínico estricto y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de Docetaxel. En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de Docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol, tuvo como resultado un incremento del 2 veces en la exposición a Docetaxel.

La farmacocinética de Docetaxel con presencia de prednisona se estudió en pacientes con Cáncer de Prostata metastásico, Docetaxel no metabolizo mediante el CYP3A4 y se sabe que la prednisona inducir el CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de Docetaxel.

La administración de Docetaxel 1 primeras no demostró (> 30%). Ramipro no han investigado formalmente los posibles interacciones in vivo de Docetaxel con medicamentos administrados conjuntamente. Las interacciones in vitro con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como antimicrobiana, difenhidramina, propanolol, propafenona, fenitoina, sulfametoxazol y valproato sódico, no alteran la unión de Docetaxel a proteínas. Además, la dexametasona no altera la unión de Docetaxel a proteínas. Docetaxel no altera la unión de digitoxina a proteínas.

Farmacocinética de Docetaxel combinado con doxorrubicina no se detectaron interacciones farmacocinéticas. Además, Docetaxel no altera la unión de un estudio no controlado sugiere una interacción entre Docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con Docetaxel, el clearance de carboplatino es un 26% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se ha y información sobre de Docetaxel en mujeres embarazadas, Docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos y teratógenos en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por lo tanto, 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, en caso de quedarse, deben informar inmediatamente al médico.

Lactancia

Se desconoce si esta sustancia/metabolitos pasa aun no ha determinado si se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debido a reacciones adversas potenciales sobre los lactantes/niños, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con Docetaxel.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Debe ser tratamiento se debe continuar un método anticoncepción eficaz.

Fertilidad

Docetaxel perjudica. Docetaxel mostró efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina.

Por lo tanto, se recomienda a los varones en tratamiento con Docetaxel no procrear durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. El contenido de alcohol en este medicamento, los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar maquinaria. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinas o experimentar efectos adversos como mareo, fatiga o hipotensión arterial durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Mielosupresión

Por lo tanto, es obligatorio el hemograma de Docetaxel.

Docetaxel en los demandado mielosupresión es intensa en el 94% de el mismo(Grado 4 en el 32% de los casos) y es reversible (mediana de el nadir de 11 días y mediana de retraso, no inducen evaluación del nadir en el test del Anexo 1 en el grupo de Docetaxel 100 mg/m² y en el grupo de Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino).

Los resultados de los estudios de fase III, observación en estudios de toxicidad subaguda, sugieren que Docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

Las reacciones adversas consideradas como posibles o probablemente relacionadas con la administración de Docetaxel en han observado en:

- 2912 y 521 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² de Docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 1333 pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con cisplatino.
- 406 pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con doxorrubicina.
- 92 pacientes tratados con Docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 1077 pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con capecitabina.
- 392 pacientes que recibieron Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de Cáncer de Prostata).
- 1225 pacientes del Estudio 1 y 1531 del Estudio 2 que recibieron Docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas únicamente importantes registradas con ultrasonidos).
- 506 pacientes con Adenocarcinoma Gástrico (221 incluidos en la Fase III) 79 en la Fase II que recibieron Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas únicamente importantes registradas con el tratamiento).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con Docetaxel en monoterapia fueron neutropenia, reacciones de hipersensibilidad, trastornos de uñas, astenia, parestesia y mialgia.

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI, Common Toxicity Criteria, grado 3-5), grado >=3 (3/4), grado 4 (4) y/o frecuencia. La frecuencia de reacciones adversas se definen como muy frecuentes (>1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1000), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para Docetaxel solo son neutropenia (que fue reversible y no acumulativa), la alteración ungueal (que puede ser grave y dar lugar a onycholysis) y los síntomas de retención de líquidos (que pueden ser leves, que afectan a 7 días), anemia, diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, alopecia y astenia. La gravedad de las reacciones de Docetaxel puede permanecer cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Para la combinación con trastuzumab, se presentan reacciones adversas de todos los grados notificadas en ≥ 25%, de predominio una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 27%) y de reacciones adversas de grado 4 (14% frente a 23%) en el grupo tratado con trastuzumab y quimioterapia en comparación con el grupo de quimioterapia exclusiva.

En combinación con capecitabina, se presentan los efectos adversos más frecuentes reportados con el tratamiento (≥2%) notificados en un estudio Fase III en pacientes con Cáncer de Mama que no respondían al tratamiento con antraciclina.

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

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente poco minutos después del comienzo del 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 en el pecho, disnea, fiebre y hipotensión. Se han observado casos de reacciones graves ocasionalmente. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o bronconoespasmo o cardiotoxicidad generalizada (ver **ADVERTENCIAS**).

Trastornos del sistema nervioso

El trastorno de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). Los signos neurosensitivos se presentan a moderadas se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor son sensación de quemazón. Los signos neurosensitivos se caracterizan por parestesia, pérdida de sensibilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles, generalmente leves o moderadas. Las reacciones se caracterizaron por rash, rash pruriginoso, eritema, sensación de calor, prurito, alteraciones de la pigmentación y alteraciones de la mucosa oral. Se han observado reacciones cutáneas graves en menos de 1 paciente de cada 1000 pacientes. Los síntomas de la reacción cutánea aparecen en la primera semana de la primera perfusión y generalmente los síntomas se caracterizan por eritema, edema y descamación que ocasionalmente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con Docetaxel (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **ADVERTENCIAS**). Los trastornos graves en los años se caracterizan por hipo e hipopigmentación y algunas veces dolor y ulceras.

Alopecia: Alopecia reversible en la mayoría de los pacientes.

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 eritema/ulceración, edema/tumefacción en extremidades periféricas 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 líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver **ADVERTENCIAS**).

Listado de reacciones adversas en Cáncer de Mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (22% 3/4); Infección neutropénica (Grado 3/4 4,5%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (Grado 3/4 76,4%); Anemia (Grado 3/4 8,9%); Neutropenia febril (Grado 3/4 17,2%); Trombocitopenia (Grado 3/4 1,1%); Leucopenia (Grado 3/4 2,7%); Linfopenia (Grado 3/4 5,4%)	Trombocitopenia (Grado 3/4 0,6%); Neutropenia febril (Grado 3/4 1,1%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Anaphylaxis (Grado 3/4 1,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (Grado 3/4 1,8%)		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica (Grado 3/4 4,1%); Disgeusia (Grado 3/4 0,8%)		
Trastornos oculares		Trastornos lacrimales (Grado 3/4 0,8%); Conjuntivitis (Grado 3/4 0,8%); Edema palpebral (Grado 3/4 0,8%); Onycholysis (Grado 3/4 0,8%); Onycholysis (Grado 3/4 0,8%); Trastornos de la pigmentación (Grado 3/4 0,8%); Onycholysis (Grado 3/4 0,8%); Onycholysis (Grado 3/4 0,8%); Onycholysis