reportadas en ensayos clínicos, en pacientes tratadas con docetaxel (75 mg/m²) en forma concurrente con doxorrubicina y ciclofosfamida (expresados en porcentajes).

EFECTO ADVERSO	Docetaxel 75 mg/m² + Doxorrubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² (TAC) n=744		5 - Fu 500 mg/m² + Doxorrubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² (FAC) n=736	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquiera	G 3/4
Anemia	91,5	4,3	71,7	1,6
Neutropenia	71,4	65,5	82,0	49,3
Fiebre en ausencia de infección	46,5	1,3	17,1	0,0
Infección	39,4	3,9	36,3	2,2
Trombocitopenia	39,4	2,0	27,7	1,2
Neutropenia febril	24,7	N/A	2,5	N/A
Infección Neutropenia	12,1	N/A	6,3	N/A
Reacciones de hipersensibilidad	13,4	1,3	3,7	0,1
Retención hídrica	35,1	0,9	14,7	0,1
Edema periférico	26,9	0,4	7,3	0,0
Ganancia de Peso	12,9	0,3	8,6	0,3
Neuropatía sensorial	25,5	0,0	10,2	0,0
Alopecia	97,8	N/A	97,1	N/A
Toxicidad dérmica	26,5	0,8	17,7	0,4
Desórdenes ungüeales	18,5	0,4	14,4	0,1
Náuseas	80,5	5,1	88,0	9,5
Estomatitis	69,4	7,1	52,9	2,0
Vómitos	44,5	4,3	59,2	7,3
Diarrea	35,2	3,8	27,9	1,8
Anorexia	21,6	2,2	17,7	1,2
Vasodilatación	27,0	1,1	21,2	0,5
Astenia	80,8	11,2	71,2	5,6
Mialgia	26,7	0,8	9,9	0,0
Artralgia	19,4	0,5	9,0	0,3

Esta experiencia fue sobre 744 pacientes, que fueron tratados con docetaxel, ciclofosfamida y doxorrubicina, de los cuales 36,3% tuvieron efectos adversos severos. En un 1% de los ciclos se debió disminuir la dosis, por la toxicidad hematológica y 6% de los pacientes debieron discontinuar el tratamiento por los eventos adversos, siendo el motivo más frecuente: fiebre, sin infección concomitante y reacciones alérgicas. Dos pacientes fallecieron. Se reportaron episodios de fiebre sin infección en el 46,5% de los pacientes, siendo el 1,3% grado 3/4. Se documentaron infecciones en el 39,4%, siendo grado 3/4 en el 3,9%. No se reportaron muertes por sepsis.

Eventos gastrointestinales

En los ensayos de investigación, se comunicaron en siete pacientes episodios de colitis, enteritis y perforación del intestino delgado, cinco de estos debieron discontinuar el tratamiento. No se reportaron muertes por este motivo.

Leucemia mielocítica aguda

El desarrollo de LMA es un evento conocido, en pacientes tratados con doxorrubicina y ciclofosfamida, sobre todo en combinación con radioterapia. En los ensayos de investigación, el riesgo de desarrollar LMA fue de 0,4% en pacientes tratadas con docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida.

Terapia con docetaxel en pacientes con CPCNP, irresecables, localmente avanzado o metastásicos, tratados previamente con quimioterapia.

La dosis utilizada en este tipo de ensayo fue de 75 mg/m².

PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE CON ESQUEMAS A BASE DE PLATINO. (EXPRESADOS EN PORCENTAJES)

EFECTO ADVERSO	Docetaxel 75 mg/m² + n=176	Cuidados paliativos n=49	Vinorelbina/ Ifosfamida n=119
Neutropenia			
Cualquiera	84,1	14,3	83,2
Grado 3/4	65,3	12,2	57,1
Leucopenia			
Cualquiera	83,5	6,1	89,1
Grado 3/4	49,4	0	42,9
Anemia			
Cualquiera	91,0	55,1	90,8
Grado 3/4	9,1	12,2	14,3
Neutropenia Febril*	6,3	NA†	0.8
Infección			
Cualquiera	33,5	28,6	30,3
Grado 3/4	10,2	6,1	9,2
Retención Hídrica			
Cualquiera	33,5		22,7
Grado 3/4	2,8	ND††	3,4
Gastrointestinal			
Náuseas			
Cualquiera	33,5	30,6	31,1
Grado 3/4	5,1	4,1	7,6
Vómitos			
Cualquiera	21,6	26,5	21.8
Grado 3/4	2,8	2,0	5.9
Diarrea			
Cualquiera	22,7	6,1	11,8
Grado 3/4	2,8	0	4,2
Astenia			
Cualquiera	52,8	57,1	53,8
Grado 3/4	18,2	38,8	22,7
Pulmonar			
Cualquiera	40,9	49,0	45,4
Grado 3/4	21,0	28,6	18,5

*Neutropenia febril: Recuento de neutrófilos grado 4 con fiebre >38 °C con antibióticos IV y/o hospitalización.

Terapia de combinación con docetaxel en pacientes con CPCNP metastásico, localmente avanzado o irresecable, vírgenes de tratamiento.

En este caso el análisis fue hecho con docetaxel + cisplatino vs. cisplatino + vinorelbina.

No se reportó una sustancial diferencia entre ambos estudios, si bien no se pueden comparar desde el punto de vista estadístico. Se comunicó una mayor incidencia de eventos adversos a nivel hematológico, neutropenia y trombocitopenia, como así también alopecia y astenia.

Se reportaron muertes dentro de los 30 días del último tratamiento. Fueron 31 (7,6%) en el grupo de docetaxel + cisplatino, de las cuales 9 se atribuyeron a la droga en estudio. Además, hubo una mayor incidencia de trombocitopenia, diarrea, edemas, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad dérmica, alopecia y trastornos ungüeales en la rama de tratamiento de carboplatino + docetaxel.

Terapia de combinación con docetaxel en pacientes con cáncer de próstata.

La terapia que se indicó en este tipo de pacientes fue docetaxel 75 mg/m² cada tres semanas en combinación con prednisona 5 mg dos veces semana (expresados en porcentajes).

EFECTO ADVERSO	Docetaxel 75 mg/m² + Prednisona 5 mg n=332		Mitoxantrona 12 mg/m² + Prednisona 5 mg n=335	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquiera	G 3/4
Anemia	66,5	4,9	57,8	1,8
Neutropenia	40,9	32,0	48,2	21,7
Trombocitopenia	3,4	0,6	7,8	1,2
Neutropenia febril	2,7	N/A	1,8	N/A
Infección	32,2	5,7	20,3	4,2
Epistaxis	5,7	0,3	1,8	0,0
Reacciones alérgicas	8,4	0,6	0,6	0,0
Retención hídrica	24,4	0,6	4,5	0,3
Ganancia de Peso	7,5	0,3	3,0	0,0
Edema periférico	18,1	0,3	1,5	0,0
Neuropatía sensorial	30,4	1,8	7,2	0,3
Neuropatía motora	7,2	1,5	3,0	0,9
Rash/Descamación	6,0	0,3	3,3	0,6
Alopecia	65,1	N/A	12,8	N/A
Cambios ungüeales	29,5	0,0	7,5	0,0
Náuseas	41,0	2,7	35,5	1,5
Diarrea	31,6	2,1	9,6	1,2
Estomatitis / Faringitis	19,6	0,9	8,4	0,0
Disturbios en el gusto	18,4	0,0	6,6	0,0
Vómitos	16,9	1,5	14,0	1,5
Anorexia	16,6	1,2	14,3	0,3
Tos	12,3	0,0	7,8	0,0
Disnea	15,1	2,7	8,7	0,9
Función del ventrículo izquierdo	9,6	0,3	22,1	1,2
Fatiga	53,3	4,5	34,6	5,1
Mialgia	14,5	0,3	12,8	0,9
Lagrimeo	9,9	0,6	1,5	0,0
Artralgia	8,1	0,6	5,1	1,2

Terapia de combinación con docetaxel en pacientes con cáncer gástrico.

La dosis utilizada en este tipo de pacientes fue de 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-Fu (expresados en porcentajes).

EFECTO ADVERSO	Docetaxel 75 mg/m² + Cisplatino 75 mg/m² + 5-Fu 750 mg/m² n=221		Cisplatino 100 mg/m² + 5-Fu 1000 mg/m² n=224	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquiera	G 3/4
Anemia	96,8	18,2	93,3	25,6
Neutropenia	95,5	82,3	83,3	56,8
Fiebre (en ausencia de infección)	35,7	1.8	22,8	1,3
Trombocitopenia	25,5	7,7	39,0	13,5
Infección	29,4	16,3	22,8	10,3
Neutropenia febril	16,4	N/A	4,5	N/A
Neutropenia - infección	15,9	N/A	10,4	N/A
Reacciones alérgicas	10,4	1,8	5,8	0
Retención hídrica	14,9	0	4,0	0,4
Edema	13,1	0	3,1	0,4
Letargia	62,9	21,3	58,0	17,9
Neurosensorial	38,0	7,7	24,6	3,1
Neuromotor	8,6	3,2	7,6	2,7
Vértigo	15,8	4,5	8,0	1,8
Alopecia	66,5	5,0	41,1	1,3
Rash/picazón	11,8	0,9	8,5	0,0
Cambios ungüeales	8,1	0,0	0,0	0,0
Descamación	1,8	0,0	0,4	0,0
Náuseas	73,3	15,8	76,3	18,8
Vómitos	66,5	14,9	73,2	18,8
Anorexia	50,7	13,1	54,0	11,6
Estomatitis	59,3	20,8	61,2	27,2
Diarrea	77,8	20,4	49,6	8,0
Constipación	25,3	1,8	33,9	3,1
Esofagitis/disfagia/ odinofagia	16,3	1,8	13,8	4,9
Dolor gastrointestinal/ calambres	11,3	1,8	7,1	2,7
Arritmias cardiacas	4,5	2,3	2,2	0,9
Isquemia cardiaca	0,9	0,0	2,7	2,2
Lagrimeo	8,1	0	2,2	0,4
Alteración de la audición	6,3	0	12,5	1,8

Terapia de combinación con docetaxel en cabeza y cuello.

La dosis en este tipo de pacientes fue de docetaxel en combinación con cisplatino y 5 - Fu (expresados en porcentajes).

EFECTO ADVERSO	Docetaxel 75 mg/m² + Cisplatino 75 mg/m² + 5-Fu 750 mg/m² n=174		Cisplatino 100 mg/m² + 5-Fu 1000 mg/m² n=181	
	Cualquiera	G 3/4	Cualquiera	G 3/4
Neutropenia	93,1	76,3	86,7	52,8
Anemia	89,1	9,2	87,8	13,8
Trombocitopenia	23,6	5,2	47,0	18,2
Infección	27,0	8,6	26,0	7,7
Fiebre en ausencia de infección	31,6	0.6	36,5	0
Neutropenia febril	5,2	N/A	2,2	N/A
Neutropenia - infección	13,9	N/A	8,3	N/A
Alergia	6,3	0	2,8	0
Retención hídrica	20,1	0	14,4	0,6
Edemas	12,6	0	6,6	0
Ganancia de peso	5,7	0	6,1	0
Letargia	40,8	3,4	38,1	3,3
Neurosensorial	17,8	0,6	10,5	0,6
Vértigo	2,3	0	5,0	0,6
Alopecia	81,0	10,9	43,1	0
Rash/picazón	11,5	0	6,1	0
Sequedad de piel	5,7	0	1,7	0
Descamación	4,0	0,6	5,5	0
Náuseas	47,1	0,6	51,4	7,2
Estomatitis	42,5	4,0	47,0	11,0
Diarrea	32,8	2,9	23,8	4,4
Vómitos	26,4	0,6	38,7	5,0
Anorexia	16,1	0,6	24,9	3,3
Constipación	16,7	0,6	16,0	1,1
Esofagitis/disfagia/ Odinofagia	12.6	1,1	18,2	2,8
Dolor gastrointestinal/ calambres	7,5	0,6	8,8	0,6
Disfagia	6,3	0	6,1	0
Sangrado gastrointestinal	4,0	1,7	0	0
Alteración del gusto	10,3	0	5,0	0
Arritmia cardiaca	1,7	1,7	1,7	0,6
Isquemia cardiaca	1,7	1,7	0,6	0
Mialgia	9,8	1,1	7,2	0
Dolor por cáncer	20,7	4,6	16,0	3,3
Lágrimas	1,7	0	0,6	0
Conjuntivitis	1,1	0	1,1	0
Alteración de la audición	5,7	0	9,9	2,8
Pérdida de peso	20,7	6,6	26,5	0,6

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe antídoto para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá permanecer hospitalizado en una unidad especializada donde deben monitorearse las funciones vitales. Se puede anticipar como complicaciones de la sobredosis: mielosupresión, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deberían recibir G-CSF tan pronto como se descubra la sobredosis.

Existen dos reportes de sobredosis, un paciente que fue tratado con una dosis de 150 mg/m² y otro que recibió 200 mg/m². Ambos, tuvieron una neutropenia severa, astenia leve, reacciones cutáneas, parestesias leves. Ambos se recuperaron sin complicaciones.

En ratones, la dosis letal fue: >154 mg/kg IV, (aproximadamente 4.5 veces la dosis recomendada en los humanos basándose en mg/m²); observándose: neurotoxicidad asociada con parálisis, falta de extensión de los miembros y degeneración de la mielina. La dosis letal en ratas fue de 20 mg/kg (comparable a la dosis recomendada en los humanos basándose en mg/m²) asociándose con mitosis anormales y necrosis en múltiples órganos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

PRESENTACIONES

Vial monodosis de **Donataxel®** 20 mg/0,5 ml, acompañado de vial monodosis de diluyente.

Vial monodosis de **Donataxel®** 80 mg/2,0 ml, acompañando de vial monodosis de diluyente.

Una vez preparada la dilución final de **Donataxel®**, debe utilizarse inmediatamente.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2 °C y 8 °C en su envase original. Protegido de la luz.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48205.

Manufacturado por Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862, C. A. de Buenos Aires, Argentina.
Acondicionado por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270, C1416ARD C. A. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Ecuador: Producto de uso delicado. Administrar por prescripción y bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador.

Laboratorios Bagó S.A.

Código: 128PRBLA
Fecha de última revisión: Noviembre 2018

Donataxel®

Docetaxel 20 mg y 80 mg

Solución concentrada para infusión

Industria Argentina
Venta bajo receta médica

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

	Donataxel® 20	Donataxel® 80
Docetaxel anhidro	**20 mg**	**80 mg**
Ácido Cítrico	0,5 mg	2,0 mg
Polisorbato 80 c.s.p.	0,5 ml	2,0 ml

Se ajusta pH a 3,75 con Ácido Clorhídrico 3N

Cada frasco ampolla de solvente contiene:

	Donataxel® 20	Donataxel® 80
Alcohol Absoluto	237,9 mg	951,6 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,83 ml	7,32 ml

Donataxel® debe ser administrado bajo supervisión de un especialista calificado en la administración de agentes antineoplásicos. El apropiado manejo de las complicaciones que se pueden presentar con el uso de ésta droga, sólo será posible si se realiza un adecuado diagnóstico y se cuentan con las medidas apropiadas y éstas están rápidamente disponibles.

La incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento está aumentada en pacientes con parámetros de función hepática anormal, en pacientes que reciben altas dosis de docetaxel y en pacientes con historia de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), quienes recibieron esquema de terapia basados en platino, y que recibirán docetaxel (monodroga) en una dosis de 100 mg/m².

No deberían tratarse pacientes con valores de bilirrubina por encima del valor superior o con transaminasas, alanino aminotransferasa (ALAT) o aspartato aminotransferasa (ASAT), cuyos valores estén 1,5 veces por encima del valor superior y fosfatasa alcalina (FAL) 2,5 veces por encima de los valores normales. Este subgrupo de pacientes tiene mayor probabilidad de presentar toxicidad grado IV: neutropenia, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis, toxicidad dérmica e incluso muerte por toxicidad de la droga. Los pacientes que tienen transaminasas elevadas corren el riesgo de tener neutropenia febril grado IV, pero no de muerte secundaria a toxicidad. Se debe solicitar previo a cada ciclo de quimioterapia un análisis de laboratorio que evalúe la concentración plasmática de bilirrubina, ASAT, ALAT y FAL.

No debe administrarse **Donataxel®** a pacientes con recuento de neutrófilos por debajo de 1.500 células/mm³. Por tal motivo se recomienda solicitar un hemograma con recuento diferencial de glóbulos blancos y plaquetas previo a cada curso nuevo de tratamiento.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severa, incluso en pacientes premedicados con dexametasona, durante tres días previos, que se caracterizaron por eritema/rash generalizado, hipotensión y/o broncoespasmo y en situaciones extraordinarias, cuadros de anafilaxia fatales. Ante éstas reacciones, se debe suspender en forma inmediata la infusión de docetaxel e iniciar las medidas terapéuticas apropiadas. No se debe administrar **Donataxel®** a aquellos pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al docetaxel o a drogas que estén formuladas con polisorbato 80.

Pese a la premedicación con dexametasona, se han reportado episodios de retención hídrica severa (6,5%), que se caracterizan por uno o más de los siguientes signos: edemas periféricos (pobremente tolerados), edema generalizado, derrame pleural que en situaciones requiere drenaje, disnea de reposo, taponamiento cardiaco y distensión abdominal pronunciada, secundaria a la ascitis.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES

Cáncer de Mama

Donataxel® está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego de la falla a una terapia anterior con quimioterapia.

Donataxel®, en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida, está indicado en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con axila positiva y operable.

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas

Donataxel®, como agente único, está indicado en el tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico, luego de la progresión a un esquema de quimioterapia que contenga platino.

Donataxel®, en combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón, irresecable, localmente avanzado o metastásico, vírgenes de tratamiento.

Cáncer de Próstata

Donataxel®, en combinación con prednisona, está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, hormono refractario (independiente de los andrógenos).

Cáncer Gástrico

Donataxel®, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-Fu), está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, en pacientes vírgenes de terapia para enfermedad avanzada.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Donataxel®, en combinación con cisplatino y 5 – Fu, está indicado en la terapia de inducción de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado e inoperable.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la disociación de la red de microtúbulos de la célula, elementos esenciales para la mitosis y las funciones celulares en la interfase. Docetaxel se fija a la tubulina libre, promoviendo el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos estables e inhibiendo simultáneamente su despolimerización. Esto da como resultado un haz de microtúbulos no funcionales y estables, que causa la inhibición de la mitosis celular. La unión del docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos en el haz de los microtúbulos, un aspecto en que se diferencia de otras drogas que actúan sobre el huso mitótico.

Farmacocinética

Han sido evaluados los parámetros farmacocinéticos del docetaxel en pacientes con cáncer, luego de la administración de 20 a 115 mg/m², en estudios fase I. El área bajo de curva (ABC) fue proporcional luego de una dosis de 70 a 115 mg/m² en infusiones de 1 a 2 horas. El perfil farmacocinético fue tricompartamental, con vidas medias α, β y γ de 4 minutos, 36 minutos y 11,1 horas, respectivamente. La vida media alfa representa la rápida distribución de la droga hacia compartimentos periféricos y la vida media terminal es debida, en parte, al lento flujo desde el compartimento periférico. Los valores medios del aclaramiento corporal total y el volumen en el estado de equilibrio fueron de 21 l/h/m² y 113 litros, respectivamente. Un estudio realizado con ^{14}C-docetaxel, demostró que ésta droga se elimina por orina y heces, luego de un metabolismo de tipo oxidativo, siendo la vía fecal la principal ruta de eliminación. Luego de la aplicación y dentro de los 7 días, el 6% se excreta por vía renal, mientras que el 75% lo hace por heces. Cerca del 80% de la actividad radioactiva es recuperada en materia fecal en las primeras 48 horas, como metabolitos, uno mayor y tres menores, con una escasa cantidad de droga sin metabolizar (menos del 8%).

La farmacocinética del docetaxel no estaría influenciada por la edad o el sexo. El aclaramiento corporal total no estaría modificado por el tratamiento previo con corticoides (dexametasona).

En aquellos pacientes con deterioro de la función hepática de leve a moderada [ALAT y/o ASAT >1,5 veces por encima del límite superior normal (LSN)] en forma concurrente con valores de FAL >2,5 veces superior al LSN, tuvieron una disminución - en promedio - del 27% de la aclaración corporal total, dando como resultado un aumento del 38% en la exposición sistémica (ABC). Hay que tener en cuenta que éste es un promedio, por lo cual, incluye un rango sustancial y al presente, no existen recomendaciones para ajuste de dosis en este tipo de pacientes.

Los pacientes que presenten ambos tipos de anormalidades, aumento en las transaminasas y FAL, no deben ser tratados con docetaxel.

El aclaramiento de docetaxel en combinación con cisplatino, fue similar al que se reportó previamente con docetaxel, como monoterapia. De la misma manera, el perfil del cisplatino en combinación con docetaxel, fue similar al que se observó con cisplatino como monodroga.

La administración en forma combinada de docetaxel, cisplatino y 5-Fu en pacientes con tumores sólidos, no influyó en los parámetros farmacocinéticos de cada droga en forma individual.

Los parámetros farmacocinéticos, obtenidos del plasma, de 40 pacientes con cáncer de próstata hormono refractario, indican que el aclaramiento del docetaxel en combinación con prednisona, fue similar al reportado luego de la administración de docetaxel como monodroga.

Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama avanzado, que recibieron docetaxel (75 mg/m²), doxorrubicina (50 mg/m²) y ciclofosfamida (500 mg/m²), demostraron que la administración en forma concurrente de docetaxel no tuvo efectos sobre la farmacocinética de doxorrubicina y ciclofosfamida. Además, éstas últimas, no tuvieron efecto sobre el aclaramiento plasmático del docetaxel, cuando se administraron en forma conjunta, comparándose contra datos históricos de docetaxel en monoterapia.

Estudios *in vitro* mostraron que el docetaxel tiene una unión a proteínas plasmáticas cercano al 94%, principalmente a la glicoproteína ácida α_1, albúmina y lipoproteínas. En ensayos realizado *in vivo* la unión a proteínas fue del 97%. La dexametasona no afectó esta unión. Se han estudiado *in vivo* las interacciones de drogas con docetaxel, donde se demostró que éste se metaboliza a través de la isoenzima CYP3A4 y su metabolismo puede ser inhibido por drogas que inhiben a ésta isoenzima, como ketoconazol, eritromicina, troleandomicina, y nifedipina. Basándose en estudios *in vitro* los inhibidores del CYP3A4 pueden provocar aumentos sustanciales en las concentraciones de docetaxel en sangre. Sin embargo, no se han llevado a cabo ensayos clínicos que evalúen este punto.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cáncer de Mama

La dosis recomendada de **Donataxel®** es de 60 a 100 mg/m², administrada en forma intravenosa (IV) a infundirse en una hora, cada 3 semanas.

Cuando se indica el tratamiento en forma de adyuvancia, en mujeres con cáncer de mama con axila positiva y con criterios quirúrgicos, se recomienda una dosis de **Donataxel®** de 75 mg/m², administrado en una hora, luego de la aplicación de doxorrubicina 50 mg/m² y ciclosfosfamida 500 mg/m², cada 3 semanas por 6 cursos. Se puede indicar la aplicación de G–CSF para disminuir el riesgo de toxicidad hematológica.

Cáncer de Pulmón de células no pequeñas

En aquellos pacientes, que han sido tratados con esquemas de quimioterapia basados en platino, la dosis recomendada de **Donataxel®** es de 75 mg/m² (monoterapia), infundida en una hora, por vía IV, cada 3 semanas. En ensayos clínicos controlados, la dosis de 100 mg/m² se asoció con un aumento de toxicidad hematológica, infección y mortalidad relacionada al tratamiento.

En aquellos pacientes vírgenes de tratamiento, se recomienda un esquema de poliquimioterapia con cisplatino. En este caso, la dosis recomendada de **Donataxel®** es de 75 mg/m² por vía IV, administrada en una hora, seguida de cisplatino en una dosis de 75 mg/m² IV, a pasar en 30 a 60 minutos cada 3 semanas.

Cáncer de Próstata

La dosis recomendada de **Donataxel®** en pacientes con cáncer de próstata hormono refractario es de 75 mg/m² cada 3 semanas, por vía IV a pasar en una hora. Además, por vía oral (VO) se debe administrar prednisona 5 mg, 2 veces por día, en forma continua.

Cáncer Gástrico

Se recomienda una dosis de **Donataxel®** de 75 mg/m² por vía IV, en una hora, seguida de cisplatino 75 mg/m² IV, en infusión de 1 a 3 horas - ambas drogas en el primer día -. Luego de la infusión de cisplatino, se debe iniciar la infusión de 5 – Fu 750 mg/m² por día en infusión continua de 24 horas, durante 5 días. Esta terapia se aplica cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir, previo a la infusión de cisplatino, una adecuada premedicación con antieméticos y estar adecuadamente hidratados.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Se recomienda una dosis de **Donataxel®** de 75 mg/m² en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado e inoperables. Luego de la infusión IV, en una hora, de **Donataxel®**, se aplicará cisplatino 75 mg/m² IV, en una hora, día 1, seguido de 5-Fu en una dosis de 750 mg/m² por día en infusión continua de 24 horas, durante 5 días. Este régimen se debe aplicar cada 3 semanas, por 4 ciclos. Luego de este esquema, los pacientes deberían recibir radioterapia. Los pacientes deben recibir, previa a la infusión de cisplatino, una adecuada premedicación con antieméticos y estar adecuadamente hidratados.

Premedicación

Todos los pacientes deberían ser premedicados con corticoesteroides orales, como dexametasona 16 mg/día (p.ej. 8 mg dos veces por día) durante tres días, iniciándose el tratamiento un día antes de la aplicación de docetaxel. Esto se indica con la finalidad de disminuir la incidencia y severidad de la retención hídrica, como así también, las reacciones de hipersensibilidad.

En los pacientes con cáncer de próstata hormono refractario, que reciben en forma concurrente prednisona, la premedicación recomendada es de 8 mg de dexametasona oral; 12, 3 y 1 hora antes de la infusión de **Donataxel®**.

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cáncer de Mama

La dosis inicial en este tipo de pacientes es de 100 mg/m², pero en aquellos que presenten episodios de neutropenia febril, recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm³ por más de una semana o reacciones cutáneas severas, se debe disminuir la dosis a 75 mg/m². Si pese a esta modificación el paciente continúa con reacciones adversas, la dosis debe disminuirse a 55 mg/m² o el tratamiento debe ser discontinuado. Sin embargo, en aquellos pacientes cuya dosis de inicio fue de 60 mg/m² y no tuvieron episodios de neutropenia febril, neutrófilos <500 células/mm³ por más de una semana, o reacciones cutáneas severas, durante el tratamiento con docetaxel, pueden tolerar dosis mayores. Aquellos pacientes, que desarrollaron neuropatía periférica igual o superior al grado 3, deberían discontinuar el tratamiento con **Donataxel®**.

Terapia de combinación – adyuvancia de cáncer de mama:

Se podrá aplicar **Donataxel®** con doxorrubicina y ciclofosfamida, solamente si el recuento de neutrófilos es igual o superior a 1.500 células/mm³.

En pacientes que presenten episodios de neutropenia febril, se recomienda que reciban G-CSF en los ciclos subsecuentes. En pacientes que continúen presentado episodios de neutropenia febril, pese al uso de G-CSF, se debe disminuir la dosis de docetaxel a 60 mg/m². En pacientes con reacciones cutáneas severas o signos de toxicidad neurosensorial moderada, se debe disminuir la dosis de **Donataxel®** de 75 a 60 mg/m². Si pese a esta reducción, el paciente continua con trastornos, el tratamiento debe ser discontinuado.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Esquema de monoterapia

En esta situación (pacientes que recibieron terapia con esquemas a base de platino) la dosis de **Donataxel®** es de 75 mg/m², pero si estos sufren episodios de neutropenia febril, recuento de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ por más de una semana, reacciones cutáneas severas u otras toxicidades no hematológicas grado 3/4 durante la terapia con docetaxel, el tratamiento debe discontinuarse hasta la resolución de la toxicidad y deberá reiniciarse a una dosis de 55 mg/m². Se debe discontinuar el tratamiento con **Donataxel®** en aquellos pacientes que desarrollen neuropatía periférica ≥grado 3.

Terapia de combinación con **Donataxel®** en pacientes vírgenes de tratamiento

La dosis recomendada de **Donataxel®** en este tipo de pacientes es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino. En aquellas situaciones donde se observó plaquetopenia <25.000 células/mm³, neutropenia febril u otras toxicidades no hematológicas, la subsiguiente dosis de **Donataxel®** debe ser disminuida a 65 mg/m² y si pese a esto, el paciente continua con toxicidad, disminuir a 50 mg/m².

Cáncer de próstata hormono refractario

Donataxel® debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea ≥1.500 células/mm³. Los pacientes que sufran de neutropenia febril, con recuento de neutrófilos <500 células/mm³ por más de 1 semana, reacciones cutáneas severas o signos y/o síntomas de toxicidad neurosensorial moderada, durante el tratamiento con docetaxel, debe disminuirse la dosis de 75 a 60 mg/m². Si el paciente persiste con esta sintomatología pese a la disminución de la dosis, el tratamiento debe ser suspendido.

Terapia de combinación en pacientes con cáncer gástrico y de cabeza y cuello
En este tipo de terapia, donde se administra cisplatino, el paciente debe recibir un adecuado esquema de profilaxis antiemética y una correcta hidratación. Si en el curso precedente el paciente presenta un cuadro de neutropenia febril o se documenta un cuadro infeccioso sin neutropenia o persistencia de neutropenia por más de 7 días, se recomienda el uso de G–CSF. Si pese a estas medidas, el paciente presenta nuevos cuadros como los descritos renglones arriba, la dosis de **Donataxel®** debe disminuirse de 75 a 60 mg/m², de persistir estos episodios, se sugiere una nueva disminución de 60 a 45 mg/m². En los casos de trombocitopenia grado 4, la dosis de docetaxel debe disminuirse de 75 a 60 mg/m². No se debe indicar un nuevo tratamiento si el paciente no tiene un recuento de neutrófilos superior 1.500 células/mm³ y el de plaquetas superior a 100.000 células/mm³. De persistir la toxicidad se debe discontinuar el tratamiento.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS POR TOXICIDAD GASTROINTESTINAL EN PACIENTES TRATADOS CON DOCETAXEL EN COMBINACIÓN CON CISPLATINO Y 5 – FU.

TOXICIDAD	AJUSTE DE DOSIS
Diarrea Grado 3	Primer episodio: disminuir la dosis de 5 - Fu en un 20%. Segundo episodio: disminuir la dosis de docetaxel en un 20%.
Diarrea Grado 4	Primer episodio: disminuir la dosis de docetaxel y 5 - Fu en un 20%. Segundo episodio: discontinuar el tratamiento.
Estomatitis/ mucositis Grado 3	Primer episodio: disminuir la dosis de 5 - Fu en un 20%. Segundo episodio: suspender el 5 - Fu, en todos los ciclos subsiguientes. Tercer episodio: disminuir la dosis de docetaxel en un 20%.
Estomatitis/ mucositis Grado 4	Primer episodio: suspender el 5 - Fu, en todos los ciclos subsiguientes. Segundo episodio: disminuir la dosis de docetaxel en 20%.

Disfunción hepática
Se debe disminuir la dosis de Donataxel® en un 20% en los siguientes casos:
ASAT/ALAT >2,5 a ≤5 x LSN y FAL ≤2,5 x LSN, o ASAT/ALAT >1,5 a ≤5 x LSN y FAL >2,5 a ≤5 x LSN.
Se debe suspender la aplicación de Donataxel® cuando: ASAT/ALAT >5 x LSN y/o FAL >5 x LSN.
Modificaciones en la dosis de Cisplatino
Neuropatía periférica
Se recomienda la realización de un examen neurológico antes de iniciar el tratamiento quimioterápico y luego cada dos ciclos de terapia y a la finalización del mismo. En caso de presentarse signos o síntomas neurológicos, este examen debería realizarse más frecuentemente. Se recomienda la siguiente modificación de dosis de acuerdo a los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional de Cáncer (CTC – NCI).
• Grado 2: disminuir la dosis de cisplatino en un 20%.
• Grado 3: Discontinuar el tratamiento.
Ototoxicidad
Grado 3, discontinuar el tratamiento.
Nefrotoxicidad
En caso de constatarse un aumento en los valores de creatinina sérica [≥grado 2 (>1,5 x valor normal)] a pesar de una adecuada hidratación, se debería solicitar un aclaramiento (clearance) de creatinina (CrCl) antes del curso de quimioterapia subsiguiente y considerar la disminución de la dosis.

DISMINUCIÓN DE LA DOSIS

Clearance de creatinina	Dosis de cisplatino (próximo curso)
≥60 ml/min	Dosis plena de cisplatino. Se deberá repetir un CrCl antes del próximo curso.
Entre 40 a 59 ml/min	La dosis de cisplatino debe disminuirse en un 50% (ciclo subsiguiente). Si el CrCl es >60 ml/min al final del ciclo, se podrá indicar una dosis plena de cisplatino en el próximo curso. Si los valores no se normalizan, se deberá suspender la próxima dosis de cisplatino.
<40 ml/min	Se debe suspender la dosis de cisplatino, solamente en este curso y volver a solicitar un CrCl. CrCl es <40 ml/min se debe suspender el tratamiento con cisplatino. CrCl es >40 y >60 ml/min al final del ciclo, se podrá indicar el cisplatino al 50% de la dosis (el próximo ciclo). CrCl es >60 ml/min al final del ciclo, se podrá aplicar una dosis plena en el próximo ciclo.

Modificaciones en la dosis de 5-Fu
Si el paciente presenta toxicidad palmo-plantar, la dosis de 5-Fu debe suspenderse hasta la recuperación del paciente. La dosis de 5-Fu debe disminuirse en un 20%.
De presentarse toxicidades mayores al grado 3, excepto alopecia y anemia, la quimioterapia debe ser retrasada (por un máximo de dos semanas) hasta la resolución (grado ≤1), si esto es médicamente apropiado.

Poblaciones especiales
Deterioro hepático
No deben recibir **Donataxel®** los pacientes con valores de bilirrubina >LSN.
Tampoco, deben ser tratados con **Donataxel®**, aquellos pacientes con ALAT y / o ASAT >1,5 x LSN en forma concomitante con FAL >2,5 x LSN.
Niños
No se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en pacientes menores de 16 años.
Población geriátrica
De forma general, en la selección de la dosis en población geriátrica, se debe sopesar la disminución de la función hepática, renal o cardiaca u otras enfermedades concomitantes o las interacciones medicamentosas.

CONTRAINDICACIONES
Donataxel® está contraindicado en pacientes con historia previa de hipersensibilidad severa al docetaxel o compuestos que en su formulación contengan polisorbato 80.
Donataxel® no debe utilizarse en pacientes con recuento de neutrófilos menores de 1.500 células/mm³.
Donataxel® no debe ser administrado en personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños debido a la presencia de etanol como excipiente en la solución diluyente de preparación del mismo.

ADVERTENCIAS
Donataxel® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.
Donataxel® no debe ser administrado en pacientes bajo tratamiento con disulfiran.
Muertes por toxicidad
La administración de docetaxel en una dosis de 100 mg/m² se asoció en un 2 % (probable o posiblemente) a muertes por toxicidad en pacientes con cáncer de mama metastásico, vírgenes o no de terapia. Estos pacientes tenían parámetros de función hepática normales. Sin embargo, este porcentaje fue del 11,5% en pacientes con diagnóstico de varias entidades tumorales con alteración en los valores del hepatograma (ALAT y/o ASAT >1,5 veces LSN en forma conjunta con FAL >2,5 veces LSN). Incluso se han reportado muertes por toxicidad en pacientes con dosis de 60 mg/m², la que fue del 0,6% en pacientes con función hepática normal y en 3/7 en pacientes con función hepática anormal. Aproximadamente, la mitad de esas muertes ocurrió durante el primer ciclo de aplicación. La mayoría de las veces la causa de la muerte fue sepsis.
Cáncer de Pulmón de células no pequeñas
Se han reportado en estudios clínicos, pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² previamente tratados con platino, una tasa de mortalidad entre el 5 y 14 %. Cuando la dosis de tratamiento fue de 75 mg/m² la tasa de mortalidad fue del 2,8% (5/176) y de éstos, tres tenían un performance status de 2 al ingresar al estudio.
Premedicación
Ver "POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN".
Reacciones de hipersensibilidad
Se sugiere una estrecha vigilancia de los pacientes, para pesquisar las reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante los 2 primeros ciclos. Estas reacciones se caracterizan por rash/eritema generalizado, hipotensión y/o broncoespasmo, y en casos excepcionales anafilaxia. Incluso éstos eventos se han reportado en pacientes que recibieron premedicación. Estas reacciones requieren una inmediata suspensión de la infusión. Los pacientes que tuvieron una reacción de hipersensibilidad severa, no deben volver a recibir docetaxel.
Efectos hematológicos
Casi todos los pacientes que recibieron una dosis de docetaxel entre 60 y 100 mg/m² tuvieron recuentos menores a 2.000 neutrófilos/mm³, mientras que se observó neutropenia grado 4 (500 células/mm³) en un 85% de los pacientes que recibieron 100 mg/m² y en el 75% de los pacientes que recibieron 60 mg/m². Por este motivo, resulta esencial realizar controles hematológicos frecuentes, para evaluar la toxicidad hematológica y realizar los pertinentes ajustes. **Donataxel®** no se debe administrar a pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³.
Se reportaron episodios de neutropenia febril en cerca del 12% de los pacientes que recibieron dosis de 100 mg/m², situación que fue muy poco frecuente en pacientes que recibieron 60 mg/m².
En un escaso número de pacientes con cáncer de mama (3) y con deterioro de la función hepática (bilirrubina >1,7 veces LSN) se desarrolló sangrado gastrointestinal fatal, secundario a trombocitopenia inducida por drogas.
En los pacientes con cáncer gástrico, tratados con un esquema de quimioterapia con docetaxel, cisplatino y 5 - Fu, se reportó una incidencia de neutropenia febril del 12%, en aquellos que recibieron factores estimulantes de colonias, mientras que en aquellos que no lo recibieron fue del 28%. En los pacientes con cáncer gástrico tratados con éste esquema, se debe controlar su hemograma en forma frecuente, tanto en el primer ciclo como en los subsiguientes.
Leucemia mieloide aguda
El tratamiento con antraciclinas y/o ciclofosfamida puede ocasionar leucemia mielocítica aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico, incluso en pacientes que reciben estas drogas en adyuvancia (cáncer de mama). Se han reportado 3 casos de LMA en una población de 744 pacientes que recibieron un tratamiento con docetaxel, 5-Fu y ciclofosfamida, por este motivo se recomienda el seguimiento de este tipo de pacientes.

PRECAUCIONES
Generales
El tratamiento con docetaxel en este tipo de pacientes puede no producir ningún tipo de mejoría en el performance status, incluso puede empeorarlo. No se estableció la relación entre los cambios en el performance status, la respuesta a la terapia y los efectos adversos relacionados con el tratamiento.
Efectos hematológicos
Se recomienda la realización de hemogramas para monitorear las alteraciones hematológicas (mielotoxicidad).
No deben ser tratados con **Donataxel®** aquellos pacientes hasta que el recuento de neutrófilos sea >1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea >100.000 células/mm³.
Se recomienda una disminución de docetaxel del 25% en aquellos pacientes con neutropenia severa (<500 células/ mm³) con una duración de 7 o más días, neutropenia febril o una infección de grado 4.
Reacciones de hipersensibilidad
Este tipo de reacciones puede ocurrir a pocos minutos de iniciada la infusión con docetaxel. En el caso de reacciones menores, éstas se pueden presentar como rash o reacciones localizadas en piel, donde la interrupción de la terapia no está indicada. Las reacciones más severas, requieren una inmediata interrupción del tratamiento.
Cutáneo
Se ha reportado, eritema localizado en las extremidades con edema, seguido de descamación. Se recomienda el ajuste de dosis, en caso de toxicidad dérmica severa. En los ensayos clínicos, pacientes con cáncer de mama avanzado, éste porcentaje fue del 1,6% (15/965). En otro ensayo clínico, ninguna de 92 mujeres debió suspender el docetaxel o tuvo reacciones dérmicas severas, pero, en este grupo las pacientes fueron premedicadas con corticoesteroides.
Retención hídrica
Se reportó, con el uso de docetaxel, episodios de retención hídrica severa. Para disminuir la incidencia y severidad de este evento, se recomienda la premedicación con corticosteroides orales, antes de cada curso de **Donataxel®**. Los pacientes con derrames preexistentes al tratamiento, deben ser estrictamente monitoreados, habida cuenta que puede existir una exacerbación de su cuadro clínico. Cuando se presentan estos cuadros, el edema habitualmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con una ganancia de peso media de 2 kg. En un ensayo clínico con 92 pacientes, los que fueron premedicados con corticoesteroides, se observó retención hídrica en un 27,2% de los pacientes, siendo severa en el 6,5%. La dosis media para observar este cuadro fue de 819 mg/m². De estos pacientes, 9, debieron discontinuar el tratamiento por retención hídrica severa (4) y las restantes por episodios de leves a moderados. En el caso de los pacientes que debieron discontinuar el tratamiento, la dosis media fue de 1.021 mg/m².
Los edemas fueron completamente reversibles, si bien en algunas situaciones la resolución fue muy lenta. El tiempo medio fue de 16 semanas (rango = 0 a + 42 semanas). Los pacientes que desarrollan edemas periféricos deben ser tratados con medidas estándar, por ejemplo: restricción de sodio, diuréticos orales, etc.
Neurológicos
Se observaron en un 5,5% de pacientes con cáncer de mama avanzado, síntomas neurosensoriales severos (parestesias, disestesias, dolor) debiendo abandonar el tratamiento el 6,1% de las pacientes. Se debe ajustar la dosis del tratamiento en estas situaciones y de persistir estos síntomas, suspender la terapia. Reportes de ensayos clínicos, comunicaron que se puede observar una resolución completa de esta sintomatología en una media de 9 semanas, desde el inicio (rango = 0 a 106 semanas). Se reportó neuropatía motora periférica, manifestada como debilidad en las extremidades, en un 4,4% de pacientes.
Astenia
Se reportó astenia severa en un 14,9% de pacientes con cáncer de mama metastásico, pero ésto motivó la discontinuación sólo en un 1,8%. Los síntomas de fatiga y debilidad pueden durar varios días e incluso semanas y en ocasiones están asociados con el deterioro del performance status en pacientes con progresión de la enfermedad.
Precauciones para la administración
Donataxel® es una droga citotóxica y como con cualquier otro compuesto tóxico, se debe tener especial cuidado en su transporte y preparación. Se recomienda el uso de guantes.
Si **Donataxel®** concentrado, solución de premezclado o solución de infusión, entraran en contacto con la piel, lave inmediatamente y a fondo con agua y jabón y enjuague bien con agua.
Si **Donataxel®** concentrado, solución de premezclado o solución de infusión, entraran en contacto con las mucosas, lave inmediatamente con agua.
No se recomienda que el concentrado de docetaxel entre en contacto con dispositivos que contengan PVC. Se debe minimizar la exposición al DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que puede formarse en las bolsas de infusión que contengan PVC. Por este motivo, la dilución final de **Donataxel®** debe ser almacenada en botellas (vidrio, polipropileno) o en viales plásticos (polipropileno, poliolefina) y administrarse mediante guías de administración de polietileno.
Donataxel® requiere de dilución previa antes de la administración.
Nota: tanto **Donataxel®** (concentrado para inyección) como el vial de diluyente contienen un sobrellenado para compensar la pérdida de líquido que puede ocurrir durante la preparación.

DILUCIÓN INICIAL DE DONATAXEL CONCENTRADO PARA INYECCIÓN

	Diluyente 13% (p/v) etanol en agua para inyección Rango de llenado (ml)	Volumen de extracción aproximado, cuando el total del contenido es extraído (ml)	Concentración de la solución inicial (mg/ml Docetaxel)
Donataxel® 20 mg/0,5 ml	1,88 - 2,08 ml	1,8 ml	10 mg/ml
Donataxel® 80 mg/2 ml	6,96 - 7,70 ml	7,1 ml	10 mg/ml

La administración de **Donataxel®** debe efectuarse en forma endovenosa. Es extremadamente importante que la aguja o catéter endovenoso se coloque adecuadamente antes de que se inyecte **Donataxel®**. La dispersión de docetaxel al tejido circundante durante la administración endovenosa, puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local y/o tromboflebitis. Si ocurre extravasación, se debe discontinuar la inyección inmediatamente y continuar la aplicación en otra vena.
Preparación de la Solución
Donataxel® SE COMERCIALIZA COMO SOLUCIÓN CONCENTRADA, LA CUAL DEBE SER PREVIAMENTE DILUIDA ANTES DE SU APLICACIÓN, DEL MODO DESCRITO A CONTINUACIÓN:
1. Dilución inicial
• Saque del refrigerador la cantidad apropiada de viales de **Donataxel®** concentrado para inyección y el diluyente que lo acompaña. Permita que los viales permanezcan a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
• En forma aséptica retire el contenido completo del vial del diluyente (cerca de 1,8 ml en la presentación de 20 mg y 7,1 ml en la presentación de 80 mg) con una jeringa y transfiera el contenido al vial de **Donataxel®** concentrado para inyección. Si sigue estas instrucciones, la solución preparada tendrá una concentración de 10 mg de docetaxel/ml.
• Mezcle la solución preparada mediante inversiones repetidas, por lo menos 45 segundos, para asegurarse la mezcla completa entre el concentrado y diluyente. No se debe agitar.
• La solución de premezclado de **Donataxel®** (10 mg de docetaxel/ml) debe ser transparente, sin embargo, puede haber un poco de espuma en la parte superior de la misma, debido al polisorbato 80. Deje reposar durante algunos 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.
Esta solución puede ser usada inmediatamente o almacenada en el refrigerador o a temperatura ambiente por un máximo de ocho horas.
2. Dilución final
• Asépticamente retire la cantidad necesaria de la premezcla de **Donataxel®** (10 mg docetaxel/ml) con una jeringa calibrada e inyéctela dentro de una bolsa o frasco 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 la dosis es mayor a 200 mg de docetaxel, se requiere que la solución inicial se inyecte en un volumen mayor, de manera que la concentración final no exceda los 0,74 mg/ml.
• Mezcle a fondo la infusión mediante rotación manual.
• Como con todos los productos parenterales, se debe inspeccionar en forma visual para verificar la presencia de partículas de material o decoloración antes de proceder a su administración, cuando la solución o el envase lo permitan. Cuando la solución de la infusión no sea transparente o presente precipitados, se debe desechar la solución.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
No se han realizado estudios clínicos formales para evaluar la interacción de docetaxel con otras drogas. Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de drogas que inducen, inhiben o son metabolizadas a través del citocromo P450 3A4 (p.ej. ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina, etc.). Por las posibles interacciones, se deberá tener cuidado cuando se administre el docetaxel en forma conjunta con estas drogas.

CARCINOGÉNESIS. MUTAGÉNESIS. DETERIORO DE LA FERTILIDAD
No se ha estudiado el potencial carcinogénico del docetaxel. Docetaxel tuvo actividad clastogénica, *in vitro*, en el test de aberración cromosómica en células CHO-K1 e *in vivo* en la prueba de micronúcleo en ratones. Sin embargo no fue mutagénico en la prueba de Ames o en el ensayo de mutación del gen CHO/HGPRT. Docetaxel no produjo deterioro de la fertilidad en ratas cuando se administraron múltiples dosis IV de 0,3 mg/kg (cerca de 1/50 de la dosis recomendada en los humanos basándose en mg/m²) pero, si han descripto disminución del peso testicular. Este se correlaciona con los hallazgos de los estudios de 10 ciclos de quimioterapia (cada 21 días por 6 meses) en ratas y perros en donde se reportó atrofia o degeneración testicular. En este caso la dosis fue de 5 mg/kg en ratas y 0,375 mg/kg en perros (cerca 1/3 y 1/15 de la dosis recomendada en los adultos en base de mg/m², respectivamente).

EMBARAZO
Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Ensayos en ratas y conejos en una dosis ≥0,3 y 0,03 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente un 1/50 y 1/300 de la dosis máxima recomendada en los humanos sobre la base de mg/m²), administrado durante el periodo de organogénesis, demostró que el docetaxel fue embriotóxico y fetotóxico. Esto se caracterizó por mortalidad intrauterina, aumento en las resorciones, disminución del peso fetal y retraso en la osificación fetal. Estas dosis, además, causaron toxicidad materna.
No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza docetaxel durante el embarazo o la mujer se embaraza durante el tratamiento, se le debe comunicar sobre los potenciales riesgos para el feto o el potencial riesgo de pérdida del embarazo. Se debe informar a la mujer con fertilidad conservada, que evite el embarazo durante el tratamiento con **Donataxel®**.

LACTANCIA
No existen reportes sobre la excreción del docetaxel en leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna mientras se administra **Donataxel®**.

USO PEDIÁTRICO
No se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en niños.

USO GERIÁTRICO
En un ensayo clínico, CPCNP, se incluyeron un 36% de pacientes de 65 ó más años. El esquema fue docetaxel + cisplatino. En este, la supervivencia media en los menores de 65 años fue de 10,3 meses y en los pacientes de 65 ó mas años fue de 12,1 meses. La toxicidad fue: diarrea (55%), edema periférico (39%) y estomatitis (28%) y en los pacientes de 65 ó más años fue: diarrea (55%), infecciones (42%), edema periférico (39%) y estomatitis (28%) comparado con pacientes de menos de 65 años, donde el porcentaje fue del 43%, 31%, 31% y 21%, respectivamente.
En otro ensayo donde se administró docetaxel, en combinación con carboplatino (pacientes vírgenes de tratamiento) los pacientes de 65 ó más años experimentaron una mayor frecuencia de infecciones.
Los pacientes tratados con docetaxel, con diagnóstico de cáncer de próstata, en su gran mayoría tenían 65 ó más años y 68 pacientes más de 75 años. Se comparó la incidencia de eventos adversos entre pacientes de 65 ó más años y menores de 65 años: anemia (71% vs. 59%), infección (37% vs. 24%), trastornos ungüeales (34% vs. 23%), anorexia (21% vs. 10%), pérdida de peso (15% vs. 5%), respectivamente.
Cuando se analizó, a las pacientes con cáncer de mama en adyuvancia, solo el 6% tenían 65 ó más años. El número de pacientes no es suficiente para determinar si existieron diferencias entre grupos etarios.
De la misma manera, en los ensayos clínicos en pacientes con cáncer gástrico, el número de pacientes no fue suficiente para sacar conclusiones. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes añosos con respecto a los más jóvenes. Existió una diferencia >10% entre los pacientes de 65 ó más años y los menores: letargia, estomatitis, diarrea, vértigo, edemas, neutropenia febril/ neutropenia e infección. Los pacientes que reciben tratamiento con docetaxel, cisplatino y 5-Fu, deben ser controlados estrechamente.
No se pueden sacar conclusiones, también, en el caso de los pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas de docetaxel se describen de acuerdo a la indicación:
• Tratamiento del cáncer de mama.
• Tratamiento de CPCNP.
• Tratamiento del cáncer de próstata.
• Tratamiento del cáncer gástrico.
• Terapia de inducción del cáncer de cabeza y cuello.
Terapia con docetaxel en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, luego de una falla a quimioterapia.
En pacientes que fueron tratadas con una dosis de docetaxel de 100 mg/m², un 5,5% de estas tuvieron reacciones adversas a la medicación. Docetaxel se administró en una dosis de 100 mg/m² en una hora de infusión cada tres semanas. La población en estudio fue ecléctica y en su gran mayoría (95%) no fue tratada con factores estimulantes de colonias. El perfil de seguridad, generalmente, fue similar en las pacientes tratadas con cáncer de mama u otro tipo de tumores.

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES QUE RECIBIERON DOCETAXEL EN UNA DOSIS DE 100 MG/M² (EXPRESADOS EN PORCENTAJES)

EFECTO ADVERSO	Todos los tipos tumorales (valores hepáticos normales) N=2.045	Todos los tipos tumorales (valores hepáticos elevados) N=61	Cáncer de Mama (Valores hepáticos normales) n=965
Hematológicos			
Neutropenia			
<2.000 células/mm³	95,5	96,4	98,5
<500 células/mm³	75,4	87,5	85,9
Leucopenia			
<4.000 células/mm³	95,6	98,3	98,6
<1.000 células/mm³	31,6	46,6	43,7
Trombocitopenia			
<100.000 células/mm³	8,0	24,6	9,2
Anemia			
Hb <11 g/dl	90,4	91,8	93,6
Hb <8 g/dl	8,8	31,1	7,7
Neutropenia febril*	11,0	26,2	12.3
Muertes por sepsis	1,6	4,9	1,4
Muertes no por sepsis	0,6	6,6	0,6
Infecciones			
Cualquiera	21,6	32,8	22,2
Severas	6,1	16,4	6,4
Fiebre en ausencia de infección			
Cualquiera	31,2	41,0	35,1
Severa	2,1	8,2	2,2
Reacciones de hipersensibilidad			
Sin importar la premedicación			
Cualquiera	21,0	19,7	17,6
Severa	4,2	9,8	2,6
Con 3 días de premedicación	n=92	n=3	n=92
Cualquiera	15,2	33,3	15,2
Severa	2,2	0	2,2
Retención hídrica			
Sin importar la premedicación			
Cualquiera	47,0	39,3	59,7
Severa	6,9	8,2	8,9
Con 3 días de premedicación	n=92	n=3	n=92
Cualquiera	64,1	66,7	64,1
Severa	6,5	33,3	6,5
Neurosensorial			
Cualquiera	49,3	34,4	58,3
Severa	4,3	0	5,5
Cutánea			
Cualquiera	47,6	54,1	47,0
Severa	4,8	9,8	5,2
Gastrointestinal			
Náuseas	38,8	37,7	42,1
Vómitos	22,3	23,0	23,4
Diarrea	38,7	32,8	42,6
Severa	4,7	4,9	5,5
Estomatitis			
Cualquiera	41,7	49,2	51,7
Severa	5,5	13,0	7,4
Alopecia	75,8	62,3	74,2
Astenia			
Cualquiera	61,8	52.5	66,3
Severa	12,8	24.6	14,9
Mialgia			
Cualquiera	18,9	16,4	21,1
Severa	1,5	1,6	1,8
Artralgia	9,2	6,6	8,2
Reacción en el sitio de infusión	4,4	3,3	4,0

*Neutropenia febril: Recuento de neutrófilos grado 4 con fiebre >38 °C con antibióticos IV y/o hospitalización.

Hematológicos
La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel fue la hematológica. El tiempo medio al nadir fue de 7 días, con una duración media de 7 días y con valores de neutrófilos <500 células/mm³. Se observó en un análisis sobre 2.045 pacientes con tumores sólidos, un porcentaje de neutropenia severa en el 75,4 % de los pacientes, con una duración de por lo menos 7 días en un 2,9% de los ciclos. En un 11%, se comunicaron episodios de neutropenia febril (neutrófilos <500 células /mm³ con fiebre >38 °C y antibióticos IV y/o hospitalización), observándose en el 12,3% de las pacientes con cáncer de mama y en un 9,8% de 92 mujeres con cáncer de mama premedicadas con corticoesteroides.
Se han reportado episodios de infección en un 6,1% de pacientes con tumores sólidos, 6,4% en mujeres con cáncer de mama y en un 5,4 % de pacientes con cáncer de mama premedicadas. Se han reportado episodios de trombocitopenia (<100.000 células/mm³), con hemorragia gastrointestinal fatal.
Reacciones de hipersensibilidad
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que se caracterizaron por, rash con o sin prurito, trastornos respiratorios, dolor de espalda, disnea, fiebre por drogas o escalofríos. Estos se resolvieron luego de la suspensión de la infusión y la instauración de una terapia apropiada.
Cutáneo
Se han observado reacciones cutáneas reversibles, caracterizadas por rash, erupciones localizadas, principalmente en los pies y/o manos, pero también se han observado en los brazos, cara o tórax, las que se asocian habitualmente con prurito. Éstas, generalmente, ocurren dentro de la semana después de la infusión de docetaxel y el paciente se recupera antes de la próxima aplicación. Las mismas no son incapacitantes.
Se han descrito desórdenes ungüeales, caracterizados por hipo o hiperpigmentación y ocasionalmente onicolísis (0,8% de los pacientes) y dolor.
Gastrointestinal
Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) fueron generalmente leves a moderados. Las reacciones severas ocurrieron entre un 3 a 5% de los casos. La incidencia de reacciones severas fue igual o menor al 1% en un grupo de 92 mujeres que recibieron profilaxis con corticoesteroides durantes tres días. La estomatitis severa ocurrió en un 5,5% de los pacientes con tumores sólidos, en un 7,4% de las mujeres con cáncer de mama metastásico y en un 1,1% de las mujeres que fueron premedicadas con corticoesteroides durante tres días.
Cardiovascular
Se reportó un 2,8% de hipotensión en pacientes con tumores sólidos, de los cuales el 1,2% requirió tratamiento. Los eventos clínicamente significativos, falla cardiaca, taquicardia sinusal, aleteo auricular, arritmia, angina inestable, edema de pulmón e hipertensión, fueron ocasionales.
Se reportó en el 8,1% de la mujeres con cáncer de mama avanzado, quienes habían sido tratadas con docetaxel 100 mg/m², un deterioro de la fracción de eyección ventricular >10% por debajo del valor inferior de la normalidad (para la institución donde se realizó el ensayo clínico).
Reacciones en el sitio de infusión
Estas son generalmente leves y consisten en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o edema de la vena.
Hepático
Se comunicó un aumento por encima de los valores normales de bilirrubina en un 8,9% de los pacientes, que tenían valores normales al inicio del ensayo. Se observó un aumento de la ASAT y ALAT >1.5 veces por encima del LSN y de la FAL >2.5 veces el LSN, en el 18,9 % y 7,3% de los pacientes, respectivamente. Cuando se analizó a los pacientes con las dos alteraciones (aumento en las transaminasas y FAL), esta ocurrió en el 5,4% de los pacientes, con valores de laboratorios normales al inicio del ensayo. No se estableció si estas modificaciones fueron secundarias a la toxicidad de la droga o por la enfermedad de base.
Toxicidad hematológica u otras. Relación con la dosis y los valores basales de la función hepática.
La toxicidad hematológica y otras, fueron más frecuentes en pacientes que recibieron dosis mayores y con trastornos de la función hepática. Por ejemplo, se reportó neutropenia grado 4 (<500 células/mm³) en un 93,8% de los pacientes con valores de función hepática anormal, mientras que en los que tenían función normal este porcentaje fue del 84,4% (dosis de docetaxel de 100 mg/m²). Esta toxicidad fue del 74,9% cuando se analizó la dosis de 60 mg/m². Hay que resaltar, que las muertes por sepsis fueron del 5,6% en los pacientes con valores anormales de función hepática, siendo menor al 2% en los grupos con función hepática normal.
Terapia de combinación con docetaxel en tratamiento adyuvante Cáncer de Mama
En la siguiente tabla se observan las distintas toxicidades