

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOCETAXEL-80
Forma farmacéutica:	Concentrado para infusión IV
Fortaleza:	80 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 2 mL de docetaxel. Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 6 mL de disolvente.
Titular del Registro Sanitario, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED, SOLAN, INDIA.
Fabricante, país:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED PLANTA No.19 BADDI, SOLAN, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-04-066-L01
Fecha de Inscripción:	8 de abril de 2004
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
docetaxel (eq. a 85,35 mg de docetaxel trihidratado)	80,0 mg*
*Se adiciona un 10% de exceso.	
Cada bulbo de disolvente contiene:	
Alcohol 95% v/v	780,0 mg
Agua para inyección c.s.p.	6,0 mL
Polisorbato 80 (2,0 mL)	
Alcohol 95% v/v (780,0 mg)	
Agua para inyección c.s.p 6,0 mL	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Producto terminado: Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz. Disolvente: Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz.
Indicaciones terapéuticas:	
Se indica en el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama localmente avanzado y cáncer de pulmón de células no pequeñas.	
Contraindicaciones:	
Pacientes que tengan historia de reacción de hipersensibilidad al Docetaxel o al Polisorbato 80.	
Pacientes con conteo de neutrófilos < 1,500 células/mm ³ .	
Pacientes con insuficiencia hepática severa, cirrosis hepática o hepatitis aguda.	

Precauciones:

Se recomienda que cada paciente sea premedicado con corticosteroides orales, como Dexametasona a 16 mg por día durante 4-5 días, iniciando el tratamiento el día anterior a la administración del Docetaxel.

Docetaxel no debe ser administrado hasta que el conteo de neutrófilos sea por lo menos de 1500 células/mm³. Los pacientes que experimenten ya sea neutropenia febril, neutrofilos de <500 cell/mm³ por más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o neutropenia periférica severa durante la terapia con Docetaxel tendrán que ser reducir la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con la dosis de 75 mg/m², esta deberá reducirse a 55 mg/m².

Durante la terapia con Docetaxel debe realizarse regularmente un monitoreo del conteo sanguíneo completo.

Después de algunos minutos de iniciar la infusión de Docetaxel pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (RHS). Los pacientes que hayan desarrollado RHS severas no deben ser tratados nuevamente con Docetaxel.

Durante la infusión se recomienda un estrecho monitoreo de las funciones vitales.

Sólo un experto debe reconstituir el medicamento y se recomienda el empleo de guantes y de ropa protectora.

Sólo un experto debe reconstituir el medicamento y se recomienda el empleo de guantes y de ropa protectora.

En el caso que el concentrado de Docetaxel, la solución premezcla o la solución de infusión entre en contacto directo con la piel, esta debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón. Si entran en contacto directo con el ojo o membranas mucosas sensibles, estas deben lavarse inmediatamente con abundante agua.

Se debe tener precaución para el desecho de todos los materiales empleados para la reconstitución de la solución.

La infusión de Docetaxel es compatible con los envases y equipos de venoclisis comúnmente disponibles, incluyendo los de PVC.

La seguridad del Docetaxel no ha sido establecida en niños, por lo tanto se sugiere un uso cauteloso utilizando rangos de riesgo contra beneficio.

Como la seguridad no ha sido establecida durante la lactancia y el embarazo, las mujeres en edad reproductiva deberán evitar el embarazo.

Contiene etanol, tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, embarazo, lactancia y niños.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Docetaxel debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. Debido a que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad significativa, el manejo apropiado de las complicaciones sólo es posible cuando están disponibles un diagnóstico apropiado y facilidades de tratamiento. Durante la infusión se recomienda un estrecho monitoreo de las funciones vitales.

Para reducir la retención de líquidos el paciente deberá ser premedicado con corticosteroides orales como Dexametasona en dosis de 16 mg/día durante 4-5 días comenzando 1 día previo a la administración de Docetaxel.

Los pacientes pueden ser tratados con Docetaxel sólo cuando los neutrófilos de base sean >1500/mm³. Durante la terapia con Docetaxel debe realizarse regularmente un monitoreo

del conteo sanguíneo completo. Las subsecuentes dosis de Docetaxel deben reducirse en caso de neutropenia grado IV (conteo de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$) en los últimos 7 días o más.

Pueden manifestarse reacciones de hipersensibilidad menores, tales como enrojecimiento moderado o reacciones localizadas en la piel, que no requieren la interrupción de la terapia. Las RHS severas como hipotensión (reducción de la presión sanguínea por más de 20 mm Hg), broncoespasmo o rash generalizados pueden requerir cese inmediato de la infusión y terapia sintomática agresiva.

Durante la terapia con Docetaxel se han reportado reacciones cutáneas tales como eritema cutáneo localizado en las extremidades (palma de las manos y planta de los pies) con edema seguido de descamación. Este tipo de toxicidad puede dar lugar a la interrupción o discontinuación de la terapia.

Contiene etanol, puede disminuir la capacidad para conducir o usar maquinarias. Puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Efectos indeseables:

En ensayos clínicos con Docetaxel han sido reportados los siguientes efectos colaterales:

Supresión de la Médula Ósea:

Usualmente se reporta neutropenia moderada pero en algunos casos severa (neutrófilos $<500 \text{ cel}/\text{mm}^3$). Esta es no acumulativa y reversible. Fiebre neutropénica y anemia también han sido reportados. En algunos pacientes se ha reportado trombocitopenia severa.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad moderadas pueden ocurrir reacciones moderadas de hipersensibilidad tales como enrojecimientos, opresión torácica, rash, prurito, disnea moderada, o escalofríos.

Reacciones severas de hipersensibilidad en forma de hipotensión (caída en la P.B. por más de 20 mmHg) y broncoespasmo. Estos pueden requerir discontinuar la terapia y realizar tratamiento sintomático agresivo.

Retención de líquidos:

Después de 4 o más ciclos de tratamientos o después de una dosis acumulativa de $\geq 400 \text{ mg}/\text{m}^2$ ha sido reportada una ganancia de peso corporal en más de 3 Kg como resultado de la retención de líquidos. La retención de líquidos se ha reportado en forma de edema, derrame pleural, ascitis, y aumento en la permeabilidad capilar. La discontinuación del tratamiento con Docetaxel provoca una reversión lenta de la retención de líquidos. Se ha observado que la premedicación con corticosteroides orales reduce la retención de líquidos.

Reacciones cutáneas:

Las reacciones cutáneas han sido observadas en la forma de rash, erupciones localizadas principalmente en pies, manos, brazos, cara y pecho, las cuales frecuentemente están asociadas con picazón. Generalmente estas reacciones ocurren entre una semana de infusión con Docetaxel y se recuperan antes de la próxima infusión. Raramente ocurren síntomas severos como descamación. También se han reportado síntomas de toxicidad en la uñas como hiperpigmentación, dolor y onicólisis.

Efectos gastrointestinales pueden ocurrir náuseas, vómitos o diarrea.

Neurotoxicidad ha sido reportada durante los ensayos clínicos conducidos en el extranjero.

Eventos cardiovasculares raramente ocurren efectos cardiovasculares de importancia clínica.

Otros efectos indeseables se incluyen alopecia, astenia, mucositis y artralgias.

Posología y método de administración:

Docetaxel sólo debe ser administrado por infusión intravenosa. La dosis recomendada de Docetaxel es 100 mg/m² administrado como infusión de una hora cada tres semanas.

Direcciones de uso. Premedicación:

Para reducir las reacciones adversas como retención de líquidos, se recomienda que cada paciente sea premedicado con corticosteroides orales, como Dexametasona a 16 mg por día durante 4-5 días, iniciando el tratamiento el día anterior a la administración del Docetaxel.

Manejo y disposición:

Deben emplearse los procedimientos estándar para el manejo y disposición apropiada de medicamentos anticancerosos. Aunque existen muchas pautas impresas no hay un acuerdo general de que todos los procedimientos sean necesarios o apropiados. De todas formas pueden adoptarse los siguientes procedimientos generales:

Docetaxel es un compuesto con potencial tóxico por lo que deben tomarse precauciones durante el manejo y preparación de la solución.

Solo un experto debe reconstituir el medicamento y se recomienda el empleo de guantes y de ropa protectora.

En el caso que el concentrado de Docetaxel, la solución premezcla o la solución de infusión entren en contacto directo con la piel, esta debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón. Si entran en contacto directo con los ojos o membranas mucosas sensibles, estas deben lavarse inmediatamente con abundante agua.

Se debe tener precaución para el desecho de todos los materiales empleados para la reconstitución de la solución.

Preparación para administración intravenosa:

Preparación de la solución premezclada de Docetaxel:

Tome el número requerido de bulbos de Docetaxel y déjelos fuera del refrigerador durante 5 minutos para que adquieran la temperatura ambiente. Retire el contenido entero del vial de Disolvente con una jeringuilla y transfíralo asépticamente al bulbo de Docetaxel. Agite el bulbo durante 15 segundos por rotación manual y deje reposar esta solución premezclada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución debe ser clara y homogénea. Puede haber espuma debida al Polisorbato 80. La solución premezclada de Docetaxel contiene 10 mg/ml de Docetaxel.

Preparación de la solución para infusión:

Retire asépticamente la cantidad requerida de la solución premezclada de Docetaxel con una jeringuilla e inyecte el volumen premezclado en una bolsa o botella de infusión, ya sea Cloruro de sodio 0.9% o inyección de Dextrosa al 5% para producir una concentración final de 0.3 a 0.9 mg/ml. La solución de infusión debe ser ampliamente mezclada por rotación manual.

La solución para infusión de Docetaxel debe administrarse de forma intravenosa como infusión de una hora en condiciones de temperatura ambiente y luminosidad normal. La infusión de Docetaxel no debe mezclarse con otros medicamentos.

La infusión de Docetaxel es compatible con los envases y equipos de venoclisis comúnmente disponibles.

La solución premezcla de Docetaxel (Docetaxel 10 mg/ml) así como la infusión de Docetaxel (ya sea en cloruro de sodio 0.9% o en dextrosa al 5%) son estables durante 8 horas a temperatura ambiente (15-20°C). No obstante, se recomienda que las soluciones se utilicen

inmediatamente después de preparadas.

La solución para infusión de Docetaxel debe administrarse de forma intravenosa como infusión de una hora en condiciones de temperatura ambiente y luminosidad normal. La infusión de Docetaxel no debe mezclarse con otros medicamentos. No se recomienda el contacto de Docetaxel concentrado con dispositivos plastificados de PVC o equipos utilizados para preparar soluciones para infusión. Para minimizar la exposición al plastificante DEHP (di-2-etilexil ftalato) que pueda filtrarse de las bolsas o dispositivos de infusión de PVC, la dilución final de Docetaxel para la infusión debe almacenarse en botellas (de vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y ser administrado por medio de sets de infusión de polietileno.

La solución de perfusión de docetaxel está sobresaturada, por tanto puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no se debe utilizar y debe desecharse.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Datos preliminares de experimentación animal e *in vitro* indican que el metabolismo del Docetaxel puede ser inhibido por el ketoconazol. Debe guardarse precaución cuando se trate a un paciente con Docetaxel que a su vez esté recibiendo ketoconazol.

Uso en Embarazo y lactancia:

No hay información sobre el uso de docetaxel en mujeres embarazadas. El Docetaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratones, y reduce la fertilidad en ratas. Al igual que otros fármacos citotóxicos, el Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el Docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo. Las mujeres en edad de procrear que son tratadas con Docetaxel deben ser advertidas de que eviten quedar embarazadas.

El docetaxel es una sustancia lipofílica pero se desconoce si se excreta en la leche materna. Por tanto, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con docetaxel debido a las reacciones adversas potenciales sobre los niños lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce antídoto específico para una sobredosis con Docetaxel.

Las complicaciones conocidas por una sobredosis incluyen neutropenia, reacciones cutáneas y neuropatía sensorial. En los casos de sobredosis, mialgias, hipotensión y reacciones en el sitio de inyección, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y las funciones vitales deben ser monitoreadas de cerca.

Propiedades farmacodinámicas:

Docetaxel es un agente que promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtúbulos y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad da como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales de interfase y mitóticas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los estudios de farmacocinética Docetaxel revelan que no hay un esquema dependiente de la disposición de Docetaxel. El AUC se incrementa en proporción a la dosis administrada de Docetaxel, desde 0.96 µg.h/ml (20 mg/m²) hasta 5.2 µg.h/ml (115 mg/m²), consistente con una farmacocinética lineal. A los niveles más altos de las dosis clínicas examinadas en el esquema de infusión de 1 h cada 3 semanas, la disposición del Docetaxel fue trifásica, con una vida media terminal de 11 a 18 h y una depuración plasmática de 16 a 21 l/h/m².

Seguida a la administración de dosis de 70-100 mg dadas en infusión de 1-2 horas, el nivel pico plasmático de 3.8 µg/ml fue obtenido con una AUC correspondiente a 4.7 µg.h/ml. La vida media para las fases fue de 5 min, 36 min y 12.2 horas, respectivamente, mientras que la depuración sistémica fue de 21 l/h/m².

La mayor ruta de eliminación del Docetaxel y sus metabolitos es fecal, a través de la cual se excreta el 80% del fármaco. Cerca del 5% de la excreción ocurre por la orina. Solo una pequeña fracción del medicamento administrado se excreta como droga inalterada.

El metabolismo del Docetaxel involucra a la isoenzima del citocromo P450-subfamilia 3A y más del 95% del Docetaxel se une a las proteínas plasmáticas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Deben emplearse los procedimientos estándar para el manejo y disposición apropiada de medicamentos anticancerosos. Aunque existen muchas pautas impresas no hay un acuerdo general de que todos los procedimientos sean necesarios o apropiados. De todas formas pueden adoptarse los siguientes procedimientos generales:

Docetaxel es un compuesto con potencial tóxico por lo que deben tomarse precauciones durante el manejo y preparación de la solución.

Sólo un experto debe reconstituir el medicamento y se recomienda el empleo de guantes y de ropa protectora.

En el caso que el concentrado de Docetaxel, la solución premezcla o la solución de infusión entre en contacto directo con la piel, esta debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón. Si entran en contacto directo con el ojo o membranas mucosas sensibles, estas deben lavarse inmediatamente con abundante agua.

Se debe tener precaución para el desecho de todos los materiales empleados para la reconstitución de la solución.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de mayo de 2016.