

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DOCETAXEL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	80 mg/2mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial de vidrio incoloro con 2 mL y un vial de vidrio incoloro con 6 mL de solvente.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT.LTD. MUMBAI, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT.LTD, MUMBAI, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-075-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de mayo de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Docetaxel (eq. a 85,34 mg de docetaxel trihidratado)	80,0 mg
Cada vial de solvente contiene:	
Alcohol etílico al 95 %	0,78 mL
Agua para inyección c.s.p.	6,0 mL
	0,78 mL
Alcohol etílico al 95 %	
Polisorbato 80	
Ácido cítrico anhidro	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2° a 8°C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Docetaxel es un medicamento indicado para el tratamiento del cáncer de mama localizado, avanzado o metastásico resistente luego de quimioterapia citotóxica. También está indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, en pacientes que no hayan respondido a esquemas con cisplatino.

La combinación de Docetaxel Inyección y Prednisona está indicada para el tratamiento del cáncer de prostata metastásico.

La combinación de Docetaxel Inyección con Cisplatino y con Fluorouracilo está indicada en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico avanzado. También está indicada para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cuello y cabeza (SCCHN).

### Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes hipersensibles al Docetaxel o al Polisorbato 80.

Contraindicado en pacientes cuyo valor inicial de neutrófilos polinucleares sea  $<1.500/\text{mm}^3$ .

Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, mujeres embarazadas o en lactancia.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La administración de Dexametasona (dosis de 16 mg/día durante 5 días comenzando el día previo a la perfusión de Docetaxel) puede reducir la incidencia de la retención de líquido.

Hematología

La administración de Docetaxel no deberá ser reiniciada en tanto el valor de neutrófilos no sea  $\geq 1.500 /\text{mm}^3$ . A fin de detectar mielotoxicidad, se recomienda efectuar controles frecuentes de sangre en los pacientes tratados.

Los pacientes deben ser monitoreados especialmente en razón de las reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad pueden sobrevenir a los pocos minutos de iniciada la perfusión. Docetaxel no debe ser administrado nuevamente a pacientes que ya hayan presentado reacciones severas de hipersensibilidad.

Debe realizarse una evaluación completa de la función hepática al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo.

Como todos los compuestos potencialmente tóxicos, Docetaxel deberá ser manipulado con precaución. Se recomienda el uso de guantes. En caso de contacto de la solución con la piel, deberá lavarse esta con agua y jabón. En caso de contacto con una mucosa, deberá lavarse esta con abundante agua.

La extravasación puede producir irritación, inflamación grave y necrosis de los tejidos.

Todo el material utilizado para la reconstitución y administración del Docetaxel debe ser destruido de acuerdo al procedimiento hospitalario para los citotóxicos.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de Docetaxel. Docetaxel se ha demostrado mutagénico in vitro en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K 1, y en el test del micronúcleo in vivo en ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el Ensayo Mutación Genética (CHO/HGPRT). Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

**Efectos indeseables:**

Los efectos adversos sobre los testículos, observados en estudios de toxicidad en roedores, sugieren que Docetaxel puede dañar la fertilidad.

Anemia. En el 89% de los casos se ha observado anemia ( $\text{Hb} < 11 \text{ g/dl}$ ).

Neutropenia. La reacción más frecuente de Docetaxel es una neutropenia reversible y no acumulativa, registrándose el valor máximo de neutropenia al octavo día posterior al tratamiento, con una duración promedio de la neutropenia severa ( $< 500/\text{mm}^3$ ) de 7 días. Esta neutropenia severa se presenta en el 75% de las pacientes y ha tenido una reducción de más de 7 días en aproximadamente el 3% de los ciclos evaluables.

Fiebre. La fiebre ha estado asociada a la neutropenia ( $<1000/\text{mm}^3$ ) en el 22% de los pacientes. Se ha registrado también septicemia y neumonía grave en algunos pacientes.

Trombopenia. Se registró trombopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ ) en el 7,8% de las pacientes. En el 1.6% de los casos se observaron episodios hemorrágicos graves.

Reacciones de hipersensibilidad. Se han producido en el 31% de los pacientes estudiados, en los minutos posteriores al comienzo de la perfusión. Estas reacciones se caracterizan por hipotensión y/o broncoespasmo. Las reacciones severas se produjeron en el 7,3% de las pacientes. Estas reacciones desaparecieron al suspender la perfusión e instaurar el tratamiento correspondiente.

Reacciones cutáneas. Se trata de erupciones localizadas en pies, manos, brazos, rostro o tórax, frecuentemente asociadas a prurito. Las erupciones generalmente sobrevienen durante la semana siguiente a la perfusión de Docetaxel y desaparecen antes de la siguiente perfusión.

Erupción seguida de descamación (es una reacción rara; 1.7% de los casos).

Retención de líquido. Se ha reportado en un 61% de los pacientes estudiados se ha reportado edema. En un porcentaje mucho menor se ha reportado derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. Los edemas periféricos comenzaron generalmente en las extremidades inferiores. La interrupción del tratamiento sobrevino en el 8.6% de los pacientes luego de 6 ciclos en promedio.

Problemas gastrointestinales. Se han reportado efectos gastrointestinales menores a moderados los que incluyeron náuseas (45% de los pacientes), vómitos (28%), diarrea (43%) y estomatitis (41%).

Problemas neurológicos. En un 48% de los pacientes estudiados se ha reportado parestesia, disestesia o sensación de quemadura. Se ha reportado además debilidad (14% de los pacientes).

Problemas cardiovasculares. Se ha reportado hipotensión (4,7% de los pacientes), taquicardia, disritmias, hipertensión o insuficiencia cardiaca (1,8% de los pacientes).

Reacción en el sitio de la inyección (hiperpigmentación, inflamación, eritema local, sequedad de la piel, flebitis, extravasación y tumefacción de la vena) (en el 6,1% de los pacientes).

Manifestaciones hepáticas (aumento de transaminasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina) (5% de los pacientes).

Alopecia (83% de los pacientes). Fue reversible en el 13% de los pacientes, con tiempo promedio de recuperación de 22 semanas.

Astenia (68% de los pacientes).

Artralgia (9,5% de los pacientes).

Mialgia (22% de los pacientes).

En el hombre, el uso de Docetaxel puede afectar la fertilidad

### **Posología y método de administración:**

La utilización de Docetaxel deberá estar reservada a los centros especializados en la administración de citostáticos (para especialistas en Oncología Médica).

La dosis recomendada de Docetaxel en terapia simple es de 100 mg/m<sup>2</sup> (perfusión de 1 h cada 3 semanas).

Para las pacientes que durante el tratamiento hubieran presentado neutropenia febril, neutrófilos polinucleares por debajo de 500/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o neuropatía, la dosis de Docetaxel debe reducirse 75 mg/m<sup>2</sup>. Si las reacciones persistieran, la dosis deberá ser reducida a 55 mg/m<sup>2</sup> o interrumpirse el tratamiento.

En pacientes que presenten un aumento en los valores de las transaminasas superior a 1,5 veces el límite superior de lo normal (LSN) y un aumento en el valor de la fosfatasa alcalina que sobrepase 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de Docetaxel será de 75 mg/m<sup>2</sup>. En

los pacientes cuyo nivel de bilirrubina esté aumentado y los niveles de transaminasas sean superiores a 3,5 veces el LSN y de fosfatasa alcalina > 6 veces el LSN, no deberá administrarse Docetaxel.

Uso en niños:

La seguridad de Docetaxel en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en ancianos:

En base a los resultados de estudios farmacocinéticos, no existen instrucciones especiales para el uso de Docetaxel en pacientes ancianos.

Vía de administración: i.v.

Reconstitución de la Solución:

El Solvente para el Docetaxel contiene 13% p/v de Alcohol USP (95% v/v) y Agua para Inyección BP c.s.

Premezcla. Se saca de la refrigeración el vial de Docetaxel 80 mg y el Solvente correspondiente, dejándolos reposar unos 5 minutos. Se extrae el Solvente (6,0 ml) con una jeringa y se transfiere al vial de Docetaxel. Se agita el vial manualmente durante 15 segundos y se deja reposar 5 minutos a temperatura ambiente. Debe formarse una solución homogénea y clara.

Preparación de la solución a perfundir: Se extrae la cantidad de Premezcla necesaria del vial con una jeringa y se inyecta a una bolsa de perfusión de 250 ml conteniendo solución de cloruro de sodio 0.9% o solución glucosada 5% (a fin de obtener una concentración final de 0,3 a 0,9 mg/ml). Se mezcla la solución manualmente. La solución a perfundir debe ser administrada tan pronto como sea posible por vía endovenosa en perfusión de una hora a

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Ciclosporina y Terfenadina: Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de Ciclosporina y Terfenadina.

Se ha reportado una reducción en el metabolismo in-vitro de Docetaxel luego de la incubación con drogas que constituyen sustratos de la CYP3A4 (CYP=citocromo P450): Eritromicina, Ketoconazol, Nifedipino, Troleandomicina, Orfenadrina, Testosterona y Midazolam. Con estos medicamentos pueden ocurrir interacciones significativas.

Pudiera haber alguna interacción con los sustratos de la CYP2C (Exobarbital, Tolbutamida y Mefenitoína).

Se produjo inhibición in-vitro de Docetaxel con Virtoraibina, Vinblastina y Doxorubicina.

El metabolismo in-vitro de Docetaxel no fue apreciablemente modificado por fluorouracilo, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, cimetidina, ranitidina, omeprazol, diazepam, imipramina, o paracetamol.

En pacientes portadores de tumores sólidos, los parámetros farmacocinéticos de Docetaxel y cisplatino no resultaron significativamente diferentes cuando se cambió el orden de administración (Cisplatino/Docetaxel o Docetaxel/Cisplatino). No obstante, los niveles de Cisplatino adherido al ADN - determinados en los glóbulos blancos - fueron menores cuando se administró Docetaxel antes que Cisplatino

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No debe administrarse Docetaxel en mujeres embarazadas o en lactancia.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Docetaxel no influencia la aptitud para conducir vehículo o maquinaria.

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser internado en una unidad especializada a fin de vigilar estrictamente sus funciones vitales. No se conoce antídoto para el caso de sobredosificación con Docetaxel. Las principales complicaciones previsibles serían mielosupresión, neurotoxicidad periférica y mucositis.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Docetaxel es un antineoplásico de la familia taxoide. Actúa facilitando el ensamble de la tubulina en microtúbulos estables y al inhibir su despolimerización produce una disminución marcada de la tubulina libre. La fijación de docetaxel a los microtúbulos no modifica el número de protofilamentos. Docetaxel desorganiza la red intracelular de microtúbulos, que resulta esencial a las funciones vitales de la mitosis y la interfase. Es citotóxico sobre líneas celulares tumorales murinas y humanas, penetra en las células a concentraciones elevadas y persiste durante un tiempo prolongado. -In vivo, la actividad de docetaxel es independiente de la modalidad de administración y tiene espectro antitumoral frente a tumores injertados avanzados.

En estudios clínicos, Docetaxel fue administrado a la dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión de una hora cada tres semanas. El porcentaje de respuesta global fue del 56% en los pacientes resistentes a las antraciclinas, con una tasa de respuesta completa del 44%. Se observó un porcentaje de respuesta global del 46% en pacientes refractarios a las antraciclinas con una tasa de respuesta completa del 7.3%. La sobrevida promedio fue de 11 meses en las pacientes resistentes a las antraciclinas.

El porcentaje de respuesta fue elevada en pacientes que presentaban metástasis viscerales, 53.1% en 49 pacientes resistentes a las antraciclinas. En pacientes resistentes a las antraciclinas, se observó una tasa significativa de respuesta del 40% en los que presentaban metástasis hepáticas, y una tasa de respuesta del 63.2% en pacientes con tumores de tejido blando.

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

Los parámetros farmacocinéticos de docetaxel han sido evaluados en pacientes con cáncer luego de la administración de una dosis de 20 a 115 mg/m<sup>2</sup>. La cinética del Docetaxel es independiente de la dosis y responde a un modelo de tres compartimientos, con una semivida de 4 minutos, 36 minutos y 11.1 horas para las fases  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  respectivamente. La rápida disminución inicial refleja la distribución hacia los compartimientos periféricos y la fase tardía se debe en parte a una salida lenta desde esos compartimientos. Tras la administración de 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión durante 1 hora, la concentración plasmática media alcanza 3,7 mg/ml, con un área bajo la curva (AUC) de 4,6 h mg/ml. Los valores medios de la depuración total y del volumen de distribución son de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. Las variaciones interindividuales de la depuración total llegan al 50%.

Docetaxel se une en un 95% a las proteínas plasmáticas.

#### **Eliminación**

El Docetaxel marcado con C<sup>14</sup> se ha eliminado en la orina y en las heces, luego de un proceso de metabolismo oxidativo ligado al citocromo P450. La excreción urinaria y fecal representó respectivamente el 6% y 75% de la cantidad administrada. Alrededor del 80% de lo hallado en las heces se excretó en las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos (un metabolito principal y tres metabolitos secundarios) y muy poca cantidad de producto inalterado.

Los parámetros farmacocinéticos de Docetaxel no variaron en función de la edad o el sexo. En algunos pacientes (n = 23) que presentaron un aumento moderado en los niveles de las

transaminasas (> 1.5 veces el LSN) y de los valores de fosfatasa alcalina (> 2.5 veces el LSN), la depuración corporal total promedio disminuyó un 27%.

La depuración de docetaxel no se modificó en pacientes que presentaban retención de líquido leve o moderada (no se dispone de datos referidos a pacientes con retención severa).

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

Desechar el sobrante

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2017.