

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>DOCETAXEL</b>	
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución concentrada para infusión IV	
<b>Fortaleza:</b>	-	
<b>Presentación:</b>	<p>Estuche por un vial de vidrio incoloro con 20 mg de Docetaxel y un vial de vidrio incoloro con 1,5 mL de diluyente.</p> <p>Estuche por un vial de vidrio incoloro con 80 mg de Docetaxel y un vial de vidrio incoloro con 6,0 mL de diluyente.</p>	
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Laboratorio Fármaco Uruguayo S.A., Uruguay.	
<b>Fabricante, país:</b>	Laboratorio Fármaco Uruguayo S.A., Uruguay.	
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-048-L01	
<b>Fecha de Inscripción:</b>	9 de marzo de 2009.	
<b>Composición:</b>		
Cada vial de 20 u 80 mg contiene:		
Cada vial de diluyente de 1,5 mL ó 6,0 mL contiene:		
Docetaxel	20,0 mg	80,0 mg
Alcohol etílico	191,0 mg	764,0 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,5 mL	6,0 mL
Ácido cítrico anhidro		
Polisorbato 80		
Alcohol		
Agua para inyección		
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses	
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C.	

### Indicaciones terapéuticas:

Docetaxel se utiliza generalmente asociado a otros agentes antineoplásicos en las siguientes situaciones:

Tratamiento coadyuvante a cirugía en cáncer de mama con ganglios positivos.

Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado.

Cáncer de pulmón no a células pequeñas localmente avanzado o metastásico.

Cáncer de próstata metastásico refractario a hormonoterapia.

Adenocarcinoma gástrico metastásico.

Cáncer de cabeza y cuello no operable y localmente avanzado.

**Contraindicaciones:**

No debe administrarse docetaxel si el recuento de neutrófilos es inferior a 1.500/mm<sup>3</sup> o si el de plaquetas es inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>. No debe administrarse docetaxel en caso de alteración severa de la función hepática.

Está contraindicado en caso de reacción alérgica severa a docetaxel o antecedente de alergia a medicamentos conteniendo polisorbato 80.

Contraindicado durante el embarazo. Se contraindica la lactancia durante el tratamiento. Debido a que no hay suficientes estudios que permitan establecer la seguridad y eficacia del uso de docetaxel, en la población pediátrica, no se recomienda el uso en menores de 18 años.

**Precauciones:**

Deberán realizarse hemogramas frecuentes debido al riesgo de mielotoxicidad. No deberá administrarse docetaxel si el recuento de neutrófilos es inferior a 1.500/mm<sup>3</sup> o si el de plaquetas es inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>. La ocurrencia de neutropenia prolongada o severa determina que los ciclos subsiguientes se realicen con una dosis reducida así como el uso eventual de G-CSF.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir pocos minutos después del inicio de la infusión de docetaxel. Los pacientes deben recibir premedicación con corticoides según se describe en "POSOLOGÍA". Si se producen reacciones menores de irritación localizada de la piel, no es necesario interrumpir la infusión.

Si se producen reacciones más severas, se debe interrumpir de inmediato la infusión y realizar el tratamiento correspondiente de la reacción de hipersensibilidad. Deberá controlarse el riesgo de hepatotoxicidad. Es obligatorio realizar un estudio de funcionalidad hepática previo a cada ciclo de tratamiento. No debería administrarse el tratamiento si existe elevación de bilirrubina o si las cifras de transaminasas se encuentran elevadas más de 1.5 veces el límite superior de la normalidad junto con elevación de fosfatasa alcalina mayor de 2.5 veces el límite superior de la normalidad. Deberá prestarse atención adicional a pacientes con insuficiencia renal. La función cardiovascular debe ser evaluada con regularidad, especialmente cuando se utiliza en asociación con otros fármacos cardiotóxicos.

No deben utilizarse para la administración envases conteniendo PVC. La manipulación de productos antineoplásicos como docetaxel deberá ser realizada exclusivamente por personal entrenado a tales efectos. Deberá seguirse la normativa local para el manejo de drogas citotóxicas y la posterior eliminación de los productos utilizados durante la preparación y administración de docetaxel. En caso de exposición a la piel deberá lavarse minuciosamente con agua y jabón. En caso de contacto con mucosas, deberá lavarse profusamente con agua.

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

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

El producto debe ser administrado bajo estricta supervisión por un especialista en el uso de agentes antitumorales.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar

Máquinas.

**Efectos indeseables:**

Debido al efecto mielodepresor de docetaxel, la principal toxicidad es a nivel hematológica siendo frecuente la aparición de neutropenia. No debe iniciarse un tratamiento con docetaxel si el recuento de neutrófilos es inferior a 1.500/mm<sup>3</sup>. En caso de observarse neutropenia prolongada o severa, deberán reducirse las dosis en ciclos posteriores y/o realizar estimulación de la recuperación neutrofílica con factores de crecimiento (G-CSF). En algunos esquemas de tratamiento tales como la combinación de docetaxel, cisplatino y 5-fluoruracilo, la utilización de G-CSF en profilaxis disminuye la incidencia de neutropenia febril e infección. La severidad y duración de la neutropenia son factores que favorecen la ocurrencia de infecciones. Pueden ocurrir infecciones severas incluyendo sepsis. La mielodepresión puede determinar aparición de anemia o trombocitopenia. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad de diversa gravedad. Desde leve reacción cutánea a reacciones severas con escalofríos, hipotensión, brocoespasmo y erupción cutánea generalizada. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer minutos luego de iniciar la perfusión de docetaxel por lo que la administración (especialmente de las primeras dosis del medicamento) deberá ser realizada en un centro con personal y equipamiento que permita el manejo de reacciones alérgicas severas. En caso de aparición de reacción alérgica severa, se deberá interrumpir inmediatamente la administración, instaurar el tratamiento correspondiente y el paciente no podrá volver a recibir docetaxel. Es posible observar una reacción cutánea a predominio de palmas y plantas con prurito, eritema y ocasionalmente, edema y descamación. En caso de reacción severa deberá discontinuarse el tratamiento. Puede observarse retención hídrica luego del tratamiento con docetaxel a pesar del uso de dexametasona durante tres días. La aparición de este efecto adverso es dosis-dependiente. Se caracteriza por incremento de peso, edemas, derrame pleural, pericárdico, ascitis. Los pacientes que desarrollan edemas leves y moderados pueden ser tratados con medidas habituales tales como restricción salina y diuréticos. Puede observarse la aparición de neuropatía periférica que requiere disminución de la dosis de docetaxel en ciclos posteriores. En caso de neuropatía periférica grado 3 o mayor deberá discontinuarse el mismo. Ocasionalmente hay elevación de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Pueden ocurrir trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis. Otros efectos adversos que pueden observarse son alopecia, trastornos a nivel de las uñas, mialgia, artralgia, arritmias y otros trastornos cardiovasculares, astenia, amenorrea. Pueden observarse efectos locales asociados a la administración tales como hiperpigmentación, eritema, prurito o flebitis. La frecuencia de aparición de efectos adversos es mayor en pacientes añosos. La incidencia de efectos adversos es mayor cuando se utiliza docetaxel en combinación con otros agentes antineoplásicos. La mortalidad asociada al tratamiento se incrementa en caso de alteración de la funcionalidad hepática, cuando la dosis utilizada es mayor y en pacientes con cáncer de pulmón no a células pequeñas si previamente recibieron tratamiento en base a platino y reciben docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup>.

**Posología y método de administración:****Medicación asociada**

Excepto en caso de contraindicación a la misma, deberá utilizarse premedicación con corticoides: dexametasona 8 mg vía oral cada 12 horas durante tres días, comenzando el día anterior al inicio del tratamiento con docetaxel. En el caso de cáncer de próstata y debido al uso concomitante de corticoides, el uso de dexametasona como premedicación se limitará a 3 dosis (12 horas, 3 horas y 1 hora) previas a la perfusión de docetaxel. El objetivo es prevenir la retención hídrica y evitar reacciones de hipersensibilidad. Puede requerirse el uso de factores de crecimiento granulocítico (G-CSF) para evitar la ocurrencia de neutropenia severa y/o prolongada.

**Forma de administración**

Docetaxel se administra en perfusión intravenosa de una hora de duración y la misma se reitera cada 3 semanas.

#### Dosis

La dosis debe adecuarse al protocolo de quimioterapia utilizado siendo en general de 60 a 100 mg/m<sup>2</sup>.

A modo de guía se refieren las siguientes situaciones y dosis habituales de docetaxel:

Cáncer de mama como coadyuvante: 75 mg/m<sup>2</sup> en asociación con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado: 75 mg/m<sup>2</sup> en asociación con capecitabina o doxorubicina o 60-100 mg/m<sup>2</sup> si se utiliza en monoterapia.

Cáncer de pulmón no a células pequeñas localmente avanzado o metastásico: 75 mg/m<sup>2</sup> solo o en asociación con cisplatino.

Cáncer de próstata metastásico refractario a hormonoterapia: 75 mg/m<sup>2</sup> en asociación con prednisona o prednisolona.

Adenocarcinoma gástrico metastásico: 75 mg/m<sup>2</sup> en asociación con cisplatino y 5-fluoruracilo.

Cáncer de cabeza y cuello no operable y localmente avanzado: 75 mg/m<sup>2</sup> en asociación con cisplatino y 5-fluoruracilo.

#### Modificaciones de dosis

En caso de toxicidad severa (neutropenia prolongada o neutropenia febril, neurotoxicidad, reacciones cutáneas de consideración, estomatitis severa, etc.), deberá reducirse la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y en caso haber utilizado 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si persisten los efectos adversos severos, deberá interrumpirse el tratamiento con docetaxel. Deberá discontinuarse el tratamiento en caso de neuropatía periférica grado 3 o mayor.

#### 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, o la solución aparece turbia no se debe utilizar y debe desecharse.

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

Si bien no hay estudios clínicos específicos de evaluación de interacciones farmacológicas, es esperable que el metabolismo de docetaxel se encuentre modificado por la administración conjunta de fármacos que inducen (tales como carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina), inhiben (tales como antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nicardipina, propofol, inhibidores de proteasa, quinidina, verapamil) o son metabolizados por el citocromo P450-3A a nivel hepático. Asimismo, debido al alto grado de unión a proteínas plasmáticas, podría existir interacción con medicamentos con fuerte unión a proteínas plasmáticas. Podría incrementarse la toxicidad asociada al uso de antraciclinas. Los derivados de platino incrementan la mielosupresión.

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

Debido al riesgo de embriotoxicidad y fetotoxicidad, las mujeres en edad fértil deberán ser advertidas de evitar un embarazo y deberán tomarse medidas contraceptivas adecuadas durante y como mínimo hasta 3 meses luego de finalizado el tratamiento.

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

Debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

No hay antídoto conocido para la sobredosificación con docetaxel. Es esperable que ocurra una exacerbación de las reacciones descritas en "efectos adversos" tales como mielosupresión, neuropatía periférica y mucositis. En caso de sobredosificación el paciente deberá ingresar en una unidad de cuidados especiales de inmunodeprimido para tratamiento sintomático. Deberá recibir G-CSF dado la esperable depresión de la función de la médula ósea con consiguiente neutropenia.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Docetaxel se une a la tubulina libre y promueve el ensamblado de la tubulina en microtúbulos estables mientras que simultáneamente inhibe su polimerización. Esto determina la generación de bucles de microtúbulos con función anómala y estabilización de los mismos lo cual resulta en inhibición de la mitosis celular.

Se distribuye ampliamente en el espacio extravascular y a nivel tisular. Se encuentra unido a proteínas en alta proporción (94 a 97%). Es metabolizado a nivel hepático mediante oxidación. La vida media de eliminación es de 11 horas. Se excreta por las heces (principalmente como metabolitos), y en menor proporción por la orina.

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

Ver Farmacodinamia.

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos. Evitar el contacto innecesario con el líquido. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2014.