



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

DOCETAXEL 80 mg/2 mL SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada FRASCO AMPOLLA de 2 mL contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
DOCETAXEL ANHIDRO	80	mg	

3. FORMA FARMACÉUTICA:

SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION IV

4. DATOS CLÍNICOS:

- CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Tratamiento del cáncer avanzado de mama

Cáncer local avanzado o metastásico de mama, resistente a la quimioterapia citotóxica con antraciclina.
En combinación con la capecitabina, para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico resistente a la quimioterapia citotóxica con antraciclinas.

Tratamiento del cáncer metastásico de mama, en combinación con doxorrubicina.

Tratamiento de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas

En combinación con el cisplatino, para el tratamiento del cáncer de pulmón, de células no pequeñas, localmente avanzado, irresecable o metastásico, en aquellos que no han recibido quimioterapia previa.

Tratamiento de cáncer del ovario.

Tratamiento de cáncer de próstata metastásico, andrógeno independiente, en combinación con prednisona.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Tratamiento de cáncer gástrico avanzado, como monoterapia o en el tratamiento combinado con Cisplatino y 5-fluorocilo.

Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado, no resecable, con buen estado funcional; como monoterapia y/o en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Como terapia de primera línea, para el tratamiento de cáncer metastásico de mama (MBC) en combinación con trastuzumab en pacientes con sobre expresión HER 2 Positiva.-

4.2 Posologías Aprobadas:

La dosis recomendada de Docetaxel es de 75-100 mg/m² de superficie corporal, mediante infusión IV, por una (1) hora cada 3 semanas.

Como terapia de primera línea para el tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de mama (MBC) en combinación con Trastuzumab, en pacientes con sobre expresión HER 2 positiva: Docetaxel de 75-100 mg/m² cada 3 semanas. Trastuzumab: Dosis inicial de 4 mg/Kg IV, seguido de 2 mg/Kg semanal, vía Intravenosa.

Para reducir la incidencia y severidad de la retención de fluido, se debe pre-tratar, a todos los pacientes con corticosteroides. La premedicación recomendada debe consistir solamente en corticosteroides, tales como Dexametasona 16 mg/día durante 5 días.; comenzando un día antes de cada administración de Docetaxel.

No se ha comprobado la utilidad de los antihistamínicos en el control de la retención de líquidos.

Uso Geriátrico:

Basándose en la farmacocinética de la población no existen instrucciones especiales para su uso en edad avanzada

Uso Pediátrico:

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

AJUSTE DE DOSIS:

Como con muchas otras sustancias quimioterápicos, un cuidadoso monitoreo hematológico previo al inicio de la terapia y a intervalos frecuentes durante la misma, (recuentos de neutrófilos), constituye una parte esencial de la terapia con Docetaxel.

No debe administrarse Docetaxel, hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 1500 células/mm³. A los pacientes que se ven afectados por neutropenia grave (neutrófilos <500 células/mm³ por más de una semana), reacción cutánea grave o acumulativa, o neutropenia periférica grave, durante la terapia con Docetaxel; se les debe reducir la dosis de Docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m²; si las reacciones persisten, la dosis deberá disminuirse a 55 mg/m².

Pacientes con deficiencia hepática leve:

Basándose en información farmacocinética, la dosis recomendada de Docetaxel para pacientes que tienen valores de transaminasas incrementadas (ALT y/o AST) en valores mayores a 1,5 veces del límite superior del rango normal e incrementados en fosfatasa alcalina superior a 2,5 veces el límite superior del rango normal, debe ser de 75 mg/m².

PRECAUCIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN:

La administración de Docetaxel debe ser por vía de infusión intravenosa, es extremadamente importante que la aguja o catéter endovenoso se coloque adecuadamente, antes de comenzar a pasar la solución de Docetaxel, ya que la dispersión a tejido circundante durante la administración endovenosa de Docetaxel, puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local y/o tromboflebitis. Si ocurre extravasación, debe discontinuarse la inyección inmediatamente y la porción remanente introducirse a través de otra vena.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Docetaxel concentrado para inyección, debe diluirse antes de su uso. A tal efecto se provee una monodosis de diluyente estéril, apirógeno. El diluyente para Docetaxel contiene etanol absoluto en agua para inyección (13 % p/p) y se provee en frasco ampolla de 1,5 ml para Docetaxel 20 mg y en frasco ampolla de 6 ml para Docetaxel 80 mg

Reconstitución de la Solución

Preparación y Precauciones para su Administración

Docetaxel Solución para Inyección Intravenosa, necesita diluirse previamente a la administración, se ruega seguir las instrucciones para su preparación que se incluyen a continuación:

A.- Solución de Premezclado

- 1.- Retire de la nevera (2-8°C), la cantidad de frascos ampollas de Docetaxel concentrado para inyección y de solución diluyente, necesaria. Permita que alcancen la temperatura ambiente. Aprox. 5 minutos.
- 2.- Asépticamente retire el contenido completo del frasco ampolla de diluyente, con una jeringa y transfiera el contenido al frasco ampolla de Docetaxel concentrado para infusión IV.
- 3.- Agite suavemente, el envase de premezclado, por aproximadamente 15 segundos, para asegurar una mezcla completa del concentrado y el diluyente.
- 4.- La solución de premezclado de Docetaxel (10 mg de Docetaxel/ml) debe ser transparente, aunque puede haber un poco de espuma en la parte superior, debido al polisorbato 80. Permita que la solución, de premezclado, repose por unos minutos, para permitir que se disperse la espuma. No es necesario que toda la espuma se disperse, antes de continuar el proceso de preparación.

La solución de premezclado es estable por 8 horas a temperatura ambiente.

B.- Preparación de la Solución de Infusión

- 1.- Asépticamente retire la cantidad necesaria de la premezcla de Docetaxel con una jeringa calibrada e inyecte el volumen necesario, de solución de premezclado, en una bolsa o envase de infusión de 250 ml de NaCl 0.9% o Sol Dextrosa 5% para producir una concentración final de: 0,3 a 0,9 mg/ml.
- 2.- Mezcle a fondo la infusión, mediante rotación manual.
- 3.- Como todo producto parenteral, se debe inspeccionar, en forma visual, la solución de Docetaxel, para verificar la ausencia de partículas ó decoloración del material, antes de proceder a su administración.

Cuando la solución premezclada de Docetaxel para Inyección ó la solución de Infusión, no este transparente o presente precipitado, se debe descartar la solución.

La infusión de la solución de Docetaxel debe administrarse en forma endovenosa a temperatura y condiciones de iluminación del medio ambiente.

La infusión de Docetaxel es compatible con el conjunto de administración disponible habitualmente, incluso los conjuntos de PVC.

INSTRUCCIONES ESPECIALES:

Docetaxel es una droga citotóxica y como con otros potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipula y preparan las soluciones de Docetaxel.

Se recomienda el uso de guantes. Consulte la sección "Manipulación y Eliminación".

Sí Docetaxel, concentrado, solución de premezclado o solución de infusión, entra en contacto con la mucosa; lave inmediatamente y a fondo con jabón y enjuague bien con agua.

Manipulación y Eliminación:

Se deben considerar los procedimientos para el manipuleo adecuado y la eliminación de drogas anticancerosas. Se han publicado varios lineamientos sobre el tema. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados, en los lineamientos, sean necesarios o adecuados.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Docetaxel concentrado para inyección, debe diluirse antes de su uso. A tal efecto se provee una monodosis de diluyente estéril, apirógeno. El diluyente para Docetaxel contiene etanol absoluto en agua para inyección (13 % p/p) y se provee en frasco ampolla de 1,5 ml para Docetaxel 20 mg y en frasco ampolla de 6 ml para Docetaxel 80 mg

Reconstitución de la Solución

Preparación y Precauciones para su Administración

Docetaxel Solución para Inyección Intravenosa, necesita diluirse previamente a la administración, se ruega seguir las instrucciones para su preparación que se incluyen a continuación:

A.- Solución de Premezclado

- 1.- Retire de la nevera (2-8°C), la cantidad de frascos ampollas de Docetaxel concentrado para inyección y de solución diluyente, necesaria. Permita que alcancen la temperatura ambiente. Aprox. 5 minutos.
 - 2.- Asépticamente retire el contenido completo del frasco ampolla de diluyente, con una jeringa y transfiera el contenido al frasco ampolla de Docetaxel concentrado para infusión IV.
 - 3.- Agite suavemente, el envase de premezclado, por aproximadamente 15 segundos, para asegurar una mezcla completa del concentrado y el diluyente.
 - 4.- La solución de premezclado de Docetaxel (10 mg de Docetaxel/ml) debe ser transparente, aunque puede haber un poco de espuma en la parte superior, debido al polisorbato 80. Permita que la solución, de premezclado, repose por unos minutos, para permitir que se disperse la espuma. No es necesario que toda la espuma se disperse, antes de continuar el proceso de preparación.
- La solución de premezclado es estable por 8 horas a temperatura ambiente.

B.- Preparación de la Solución de Infusión

- 1.- Asépticamente retire la cantidad necesaria de la premezcla de Docetaxel con una jeringa calibrada e inyecte el volumen necesario, de solución de premezclado, en una bolsa o envase de infusión de 250 ml de NaCl 0.9% o Sol Dextrosa 5% para producir una concentración final de: 0,3 a 0,9 mg/ml.
- 2.- Mezcle a fondo la infusión, mediante rotación manual.
- 3.- Como todo producto parenteral, se debe inspeccionar, en forma visual, la solución de Docetaxel, para verificar la ausencia de partículas ó decoloración del material, antes de proceder a su administración.

Cuando la solución premezclada de Docetaxel para Inyección ó la solución de Infusión, no este transparente o presente precipitado, se debe descartar la solución.

La infusión de la solución de Docetaxel debe administrarse en forma endovenosa a temperatura y condiciones de iluminación del medio ambiente.

La infusión de Docetaxel es compatible con el conjunto de administración disponible habitualmente, incluso los conjuntos de PVC.

INSTRUCCIONES ESPECIALES:

Docetaxel es una droga citotóxica y como con otros potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipula y preparan las soluciones de Docetaxel.

Se recomienda el uso de guantes. Consulte la sección "Manipulación y Eliminación".



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

Sí Docetaxel, concentrado, solución de premezclado o solución de infusión, entra en contacto con la mucosa; lave inmediatamente y a fondo con jabón y enjuague bien con agua.

Manipulación y Eliminación:

Se deben considerar los procedimientos para el manipuleo adecuado y la eliminación de drogas anticancerosas. Se han publicado varios lineamientos sobre el tema. No existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados, en los lineamientos, sean necesarios o adecuados.

b. Dosis Máxima Aprobada:

100mg/m² cada 3 semanas

c. En caso de insuficiencia renal:

No hay datos

d. En caso de insuficiencia hepática:

Pacientes con deficiencia hepática leve: Basándose en información farmacocinética, la dosis recomendada de Docetaxel para pacientes que tienen valores de transaminasas incrementadas (ALT y/o AST) en valores mayores a 1,5 veces del límite superior del rango normal e incrementados en fosfatasa alcalina superior a 2,5 veces el límite superior del rango normal, debe ser de 75 mg/m².

4.3 Vía de Administración:

La administración de Docetaxel debe ser por vía de infusión intravenosa, es extremadamente importante que la aguja o catéter endovenoso se coloque adecuadamente, antes de comenzar a pasar la solución de Docetaxel, ya que la dispersión a tejido circundante durante la administración endovenosa de Docetaxel, puede provocar una considerable irritación, necrosis del tejido local y/o tromboflebitis. Si ocurre extravasación, debe discontinuar la inyección inmediatamente y la porción remanente introducirse a través de otra vena

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Neutropenia inferior a 1.500 células/ mm³.

Insuficiencia hepática.

4.5 Advertencias:

No se administre durante el embazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna. Docetaxel Concentrado para Infusión IV, deberá administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la aplicación de agentes antineoplásicos. Donde sea posible el control apropiado de las complicaciones y se disponga de instalaciones adecuadas para diagnóstico y tratamiento.

Se debe pre-mediar al paciente con corticoides, antes de la administración de este producto.

No aplicar vacunas de virus vivos o muertos; durante el tratamiento, ya que existe predisposición a



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

desarrollar la enfermedad generalizada, con riesgo de infección grave.

Debe realizarse monitoreo hematológico previo al inicio de la terapia y a intervalos frecuentes durante la misma.

No se debe aplicar terapia con Docetaxel en pacientes con recuento de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes con bilirrubina superior a lo normal (ULN) ó pacientes con SGOT y/o SGPT >1,5 x ULN concomitante con fosfatasa alcalina >2,5 x ULN. Los pacientes con elevados niveles de bilirrubina o transaminas concurrente con fosfatasa alcalina, se encuentran en riesgo de desarrollar neutropenia febril infecciosa o neutropenia grado 4, trombocitopenia, estomatitis, toxicidad en piel severa; que puede llevar a la muerte. Pacientes con elevados niveles de transaminasas aisladas elevadas (>1,5 ULN) tiene un alto riesgo de desarrollar neutropenia febril grado 4, pero no tienen incidencia alta de muerte tóxica.

Por lo cual el monitoreo, antes de cada aplicación, de los niveles de: Bilirrubina, SGOT o SGPT y fosfatasas alcalinas, deberá ser requerido por el médico tratante. Para monitorear neutropenia, que puede ser grave y resultar en infección, se recomienda efectuar recuentos sanguíneos frecuentes en todos los pacientes que reciben Docetaxel.

En un 0,5% (4 de 837) de los pacientes, se observaron reacciones de hipersensibilidad grave, que condujeron a una inmediata discontinuación.

No se debe administrar Docetaxel a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave al Docetaxel u otras drogas formuladas con polisorbato 80.

a. Precauciones de empleo:

En pacientes hipersensibles al Paclitaxel.

Antecedentes de alcoholismo o abuso de alcohol.

Depresión de la médula ósea.

Infecciones recientes o existentes por virus Herpes Zoster.

Condiciones patológicas que puedan predisponer a una pleuresía.

Pacientes que hayan tenido terapias con drogas citotóxica o terapias de radiación.

El evento más frecuente, es la neutropenia. Los nadires neutrófilos ocurren dentro de los 8 días promedios. Durante el tratamiento con Docetaxel, se deben realizar monitoreos frecuentes de recuentos sanguíneos.

No se debe volver a tratar a los pacientes con Docetaxel hasta que los niveles de neutrófilos regresen a > 1.500 células/mm³ (Ver sección Dosificación y Administración)

Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, caracterizadas por hipotensión, bronco espasmo y eritema generalizado. Estas reacciones condujeron a una discontinuidad intermedia, en un porcentaje de 0,5% de los pacientes (4 de 837).

Los síntomas severos se recuperan posteriormente a la suspensión de la infusión y a la administración de una terapia adecuada.

Pacientes con hipersensibilidad al Docetaxel no deben volver a tratarse con Docetaxel.

Docetaxel puede provocar daño fetal cuando se le administra a una embarazada. No hay estudios realizados en mujeres embarazadas. No se observó evidencia de efectos Teratogénicos, cuando la Docetaxel 1,8 ó 1,2 mg/m²/día en ratas o conejos, respectivamente.

Estos estudios han demostrado que Docetaxel, es también embrio-feto-tóxico, caracterizado por mortalidad intrauterina, peso fetal reducido y demoras en el nacimiento. Estos efectos son coherentes, teniendo en cuenta la toxicidad materna. Sí se aplica Docetaxel, durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, lo mismo, debe ser informado; y deberá evaluarse el riesgo potencial para el feto.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

No se debe administrar Docetaxel a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave al Docetaxel u otras drogas formuladas con polisorbato 80.

4.6 Interacción con otros medicamentos:

No se han realizado estudios clínicos formales para evaluar la interacción del Docetaxel con otras drogas. Los estudios in vitro han demostrado que el metabolismo de Docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de medicamentos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450 3A4, como: Azatioprina, corticosteroides, clorambucil, midazolam, ciclofosfamida, testosterona, vacunas de virus muertos o de virus vivos atenuados, ciclosporina, terfenadine, ketoconazol, eritromicina y la troleandomicina; por lo que debe tenerse extremo cuidado cuando se administren en forma concomitante.

4.7 Otras interacciones:

No se han realizado estudios clínicos formales para evaluar la interacción del Docetaxel con otras drogas.

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

No se especifica

4.9 Embarazo:

No se administre durante el embarazo, ni durante la lactancia; o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo beneficio sea favorable. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente, la lactancia materna.

Docetaxel puede provocar daño fetal cuando se le administra a una embarazada. No hay suficientes estudios realizados en mujeres embarazadas. No se observó evidencia de efectos Teratogénicos, cuando la Docetaxel 1,8 ó 1,2 mg/m²/día en ratas o conejos, respectivamente. Sin embargo, otros estudios han demostrado que Docetaxel, es embriofetotóxico, caracterizado por mortalidad intrauterina, peso fetal reducido y demoras en el nacimiento. Estos efectos son coherentes, teniendo en cuenta la toxicidad materna. Sí se aplica Docetaxel, durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, lo mismo, debe ser informado; y deberá evaluarse el riesgo potencial para el feto

4.10 Lactancia:

CARCINOGENICIDAD – MUTAGENICIDAD –EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD:

No se ha observado el potencial carcinogénico del Docetaxel.

Ensayo de aberración cromosomática in vitro en células CHO-K1 y en la prueba de micronúcleo in vivo en ratones, se ha demostrado que Docetaxel es mutagénico. Sin embargo no indujo mutagenicidad en la prueba AMES o en el ensayo de mutación de gen CHO/HGPRT.

Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de Docetaxel.

LACTANCIA

No se ha determinado si Docetaxel pasa a la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

con la leche humana y al potencial de reacciones adversas serias en los bebés, se recomienda, no administrar durante la lactancia, de ser imprescindible su uso, por no existir otra alternativa terapéutica, suspenda definitivamente la lactancia materna.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No hay estudios

4.12 Reacciones Adversas:

Hematológicas: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia.

No debe administrarse terapias con Docetaxel, hasta que los recuentos de neutrófilos superen los 1.500 células/mm³ Para monitorear la incidencia de mielotoxicidad, se recomienda realizar recuentos sanguíneos frecuentes en todos los pacientes que reciben Docetaxel (Ver "Advertencias")

Los pacientes no deben volver a tratarse con Docetaxel en ciclos subsiguientes, hasta que los niveles de neutrófilos alcancen niveles >1.500 células/mm³ En casos de neutropenia grave (500 células/mm³) durante 7 días o más durante el curso de la terapia con Docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis para cursos de terapias posteriores. (Ver Dosis y Administración).

Dermatológicas: Alopecia, síndrome mano-pie, prurito.

Reacciones de Hipersensibilidad: Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad a los pocos minutos de iniciarse la infusión con Docetaxel, tales como la aparición de rubor o reacciones dérmicas localizadas. Sin embargo ante reacciones graves, tales como: Hipotensión que necesite de tratamiento, broncoespasmo o eritema generalizado, descontinúe la terapia. Pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad grave, no deben volver a tratarse con Docetaxel.

Reacciones en el sitio de inyección: Hiperpigmentación, inflamación, eritema local, sequedad de la piel, flebitis, extravasación.

Gastrointestinal: Se han observado: Náuseas, vómitos, estomatitis, diarreas, constipación.

Retención de Líquido: Se ha informado sobre la retención de líquidos con posterioridad a la terapia con Docetaxel. Por lo que se recomienda premedicar a los pacientes con corticoides antes de cada administración de Docetaxel para reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos (Ver Dosis y Administración)

Cardiovascular: Hipotensión, insuficiencia cardíaca, taquicardia auricular paroxística, flutter auricular, arritmia

Hepáticas: Valores elevados en alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST), fosfatasa alcalina, y valores de bilirrubina aumentados.

Neurológicas: Neuropatía periférica, parestesia, confusión, astenia.-

Otros: Neutropenia periférica, confusión, parestesia, alopecia, mialgia, fiebre, retención de líquido, mucositis, artralgia, reacciones de hipersensibilidad, aumento de peso.

4.13 Sobredosis:

No existe un antídoto conocido para casos de sobredosis de Docetaxel.

En caso de sobre dosis mantenga el paciente en una unidad de terapia especializada, donde se monitoreen sus funciones vitales y administre el tratamiento de apoyo, según el caso necesario.

Las complicaciones por sobre dosis pueden llevar a:

Supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Neutropenia grave, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesia leve.

Tratamiento:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

No existe un antídoto conocido para casos de sobredosis de Docetaxel.

En caso de sobre dosis mantenga el paciente en una unidad de terapia especializada, donde se monitoreen sus funciones vitales y administre el tratamiento de apoyo, según el caso necesario. Las complicaciones que se prevean por sobre dosis son: Supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis.

a. Tratamiento Adultos:

Tratamiento de apoyo con monitoreo adecuado de los signos vitales

b. Tratamiento Niños:

Tratamiento de apoyo con monitoreo de los signos vitales

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Antineoplásico

Código ATC:

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Docetaxel es un agente Antineoplásico que actúa mediante la disociación de la red de microtúbulos a nivel celular, esencial para la función mitótica y de interfase celular.

Docetaxel estimula la unión de la tubulina en microtúbulos estables inhibiendo simultáneamente su despolarización.

Docetaxel se fija a la tubulina libre y de esta manera disminuye la concentración intracelular crítica de la tubulina. La polimerización estimulada de los microtúbulos conduce a la producción de un conjunto de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de microtúbulos, lo que resulta, en inhibición de la mitosis a nivel celular. La fijación del Docetaxel a nivel de los túbulos no altera el número de protofilamentos en esos microtúbulos; es en este aspecto, en el cual difiere de otros venenos de huso (spindle).

En ensayos clonogénicos in vitro, se halló, que Docetaxel es citotóxico para diversas líneas celulares tumorales murinas y humanas y contra células de tumores humanos recién extirpados en ensayos clonogénicos.

Se halló además, que Docetaxel, actúa sobre numerosas líneas celulares sobre expresando la p-glicoproteína que codifica el gen resistente a múltiples drogas.

A dosis de 70 – 115 mg/m², el perfil cinético de Docetaxel es independiente de la dosis y responde a un modelo farmacocinético de tres compartimientos, con una vida media para las fases a, b y c de 4 minutos, 36 minutos y 11,1 horas, respectivamente. El valor promedio para el clearance corporal total y volumen de distribución en el estado de equilibrio han sido respectivamente de 21 l/h/m² y 113 l/h/m² respectivamente.

Se ha realizado un análisis farmacocinético, en una población de pacientes que recibían Docetaxel. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo resultaron muy cercanos a aquellos estimados a partir de los estudios de la Fase I. No se observaron alteraciones farmacocinéticas para Docetaxel, conforme a la edad o el sexo del paciente. En una reducida cantidad de pacientes, con datos químicos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

clínicos, que sugerían una insuficiencia en la función hepática entre moderada a leve (ALT, AST $>2,5$ veces el límite superior normal asociado con fosfatasa alcalina), se observó una disminución del 27% de clearance, como promedio (Ver sección de "Dosificación y Administración").

Basándose en estudios in vitro, resulta aparente que la isoenzima de la subfamilia del citocromo P450-3A, se hallan involucradas en el metabolismo del Docetaxel. Docetaxel se une a las proteínas en una proporción que sobrepasa el 95%. La Dexametasona, no afecta la unión proteica del Docetaxel.

La excreción del Docetaxel se realiza por vía urinaria y fecal, posterior al metabolismo oxidativo del grupo ter-butil ester, siendo la ruta principal de eliminación, la fecal.

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

Docetaxel es una droga citotóxica y como con otros potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipula y preparan las soluciones de Docetaxel.

Se recomienda el uso de guantes. Consulte la sección "Manipulación y Eliminación".

Sí Docetaxel, concentrado, solución de premezclado o solución de infusión, entra en contacto con la mucosa; lave inmediatamente y a fondo con jabón y enjuague bien con agua.

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

En el Frasco Ampolla del Principio Activo: Polisorbato 80

Frasco Ampolla Solvente: EtOH 13% en agua destilada esteril.

6.2 Incompatibilidades:

No aplica

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 meses

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Almacenar los frascos ampollas sin abrir, en su estuche, en la nevera, a una temperatura de 2-8°C. El congelamiento no afecta al producto de forma adversa. Consérvese en el envase original para proteger de la luz directa.

La solución premezclada de Docetaxel (10 mg Docetaxel/ml) y la solución de infusión de Docetaxel completamente preparada (ya sea en solución NaCl al 0,9% ó solución de Dextrosa al 5%) debe utilizarse rápidamente después de la preparación.

La solución preparada en su solvente tiene un periodo de validez comprobado de 8 horas a temperatura inferior a 30° C

La solución reconstituída en su solvente y posteriormente diluido en sol. NaCl 0.9% y/o Dextrosa al 5% es estable por 4 horas a temperatura inferior a 30° C.

6.5 Sistema Envase Cierre:

Principio Activo: Frasco ampolla de vidrio transparente, incoloro; tipo I, con tapon de bromobutilo y precinto de seguridad de aluminio tipo flip-off

Solvente: Frasco ampolla de vidrio transparente e incoloro; tipo I, con tapon de bromobutilo y



**Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

preciento de seguridad de aluminio tipo flip-off

a. Medida Dispensadora:

No aplica

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

No aplica

6.6 Presentaciones Aprobadas:

Solo para Uso Hospitalario contentivo de: 25, 50 y 100 Frascos ampollas, acompañados de su correspondiente Solvente en frascos Ampollas de 6 ml y Prospecto

a. Muestras Medicas Aprobadas:

NO ESPECIFICADO

6.7 Conservación:

Mantengase en su empaque a 2 - 8°C en refrigeracion

6.8 Tipo de Dispensación:

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA SOLO USO HOSPITALARIO

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

LAPREVEN, S.A.

8. REPRESENTANTE:

DRA. MAGALIS CAPRILES

9. FABRICANTE:

LABORATORIOS I.M.A., S.A.I.C., ARGENTINA

10. FABRICANTE ENVASADOR:

LABORATORIOS I.M.A., S.A.I.C., ARGENTINA

11. PROPIETARIO:

LABORATORIOS I.M.A., S.A.I.C., ARGENTINA

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. G.37.827

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041
Teléfono: (0058-0212) 219.1622
<http://www.inhrr.gob.ve>
RIF: G-20000101-1

22 SEPTIEMBRE, 2009

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

SEPTIEMBRE 2016

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

Septiembre 2009