

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DOCETAXEL
Forma farmacéutica:	Solución concentrada para infusión IV
Fortaleza:	40 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 2 mL de solución concentrada y un bulbo de vidrio incoloro con 6 mL de diluyente. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 2 mL de solución concentrada cada uno. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 6 mL de diluyente cada uno. Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro con 2 mL de solución concentrada cada uno. Estuche por 25 bulbos de vidrio incoloro con 6 mL de diluyente cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA. UEB CITOSTÁTICOS, LA HABANA, CUBA.
Número de Registro Sanitario:	M-16-172-L01
Fecha de Inscripción:	26 de septiembre de 2016
Composición:	
Cada mL contiene:	
Docetaxel	40,00 mg
(eq. a 42,68 mg de docetaxel trihidratado)	
Cada mL de diluyente contiene:	
Etanol 96 %	0,13 mL
Agua para inyección, csp	1,0 mL
Etanol deshidratado	0,15 mg
polisorbato 80	
Cada mL diluyente para docetaxel contiene:	
etanol 96% 0,13 mL	
agua para inyección	
Plazo de validez:	12 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

El Docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en quienes la terapia previa, que incluyera agentes alquilantes o antraciclinas, no ha dado resultado.

En el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas localmente avanzadas o metastásicas en quienes la quimioterapia previa con Cisplatino hubiera fracasado.

En carcinoma localmente avanzado de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, de ovario y sarcomas de partes blandas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al docetaxel o a otros taxanos o a fármacos formulados con polisorbato 80. Pacientes con depresión de la médula ósea con recuentos neutrofilicos menor que 1 500 células/mm³ o daño hepático severo.

No debe utilizarse docetaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no se dispone de datos al respecto.

Precauciones:

Embarazo: Se recomienda evitar el uso de docetaxel durante el primer trimestre de embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

Lactancia Materna: no se conoce su excreción por la leche humana; no obstante, se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco.

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

Carcinogenicidad: grupo de riesgo 3. El tiempo mínimo de infusión es 1 h. Iniciar la infusión lentamente: 30 mL/h durante 5 min, 60 mL/h durante 5 min, 120 mL/h durante 5 min y completar la infusión a 250 mL/h. De esta forma se evitan reacciones alérgicas.

Debe ser administrado previo a otros fármacos como cisplatino, ifosfamida y ciclosporina A.

Utilizar premedicación para minimizar las reacciones de hipersensibilidad graves: administrar corticoides (8 mg de dexametasona cada 12 h por VO durante 3 días, se comienza el día previo al de la administración). Con este esquema se ha observado que disminuye la incidencia de estomatitis e infección severa. Si la dexametasona no se ha tomado previamente, es preferible comenzarla y diferir la administración del docetaxel para el día siguiente; si no es posible, se deberá emplear dexametasona 10 mg por vía IV más difenhidramina 50 mg; 30 min antes de la infusión de docetaxel. Este régimen de premedicación no reduce la incidencia y severidad de la retención de líquidos, solo disminuye las reacciones de hipersensibilidad, por tanto, previo a la infusión de docetaxel, se requiere como mínimo 3 dosis de dexametasona.

Se ha reportado un síndrome de retención de líquidos caracterizado por derrame pleural, ascitis, edema y ganancia de peso (2-15 kg). La incidencia y severidad de este síndrome se incrementa con las dosis acumulativas por encima de 400 mg/m². Durante el primer y el segundo ciclo de docetaxel se debe observar constantemente al paciente durante los primeros 15 min de la infusión, registrando las constantes vitales (temperatura, pulso, frecuencia respiratoria y tensión arterial) antes de la infusión y cada 15 min durante la primera hora. En los ciclos siguientes solo se registran las constantes vitales basales y se observa al paciente durante los primeros 5 a 10 min de todos los ciclos.

Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento; sin embargo, las reacciones severas como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratadas con este medicamento. Si existe extravasación del docetaxel, se considera irritante en pequeñas cantidades. Si se suministra gran cantidad o altas concentraciones, puede actuar como vesicante. Habitualmente se trata bajo el protocolo de extravasación general y no requiere medidas específicas. Los pacientes no

deben ser tratados hasta que los neutrófilos no estén por encima de $1\,500$ células/mm³ y las plaquetas mayor que $100\,000$ células/mm³. Se debe realizar reducción de 25 % de la dosis de docetaxel, cuando en el ciclo precedente el paciente presentó neutropenia severa menor que 500 células/mm³.

Se deben extremar las medidas de precaución en pacientes con disfunción hepática, ya que ellos experimentan más episodios de neutropenia con mayor número de infecciones severas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Evitar las inmunizaciones, a no ser que el médico las apruebe.

Los pacientes deben ser informados que la mayoría de las toxicidades relacionadas con el docetaxel son mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y neurológica.

Deben consultar a su médico de asistencia ante los síntomas siguientes: fiebre, náusea y vómitos severos, estomatitis, signos de infección local, dolor neurítico intenso o síntomas sugestivos de anemia.

Se sugiere ingerir abundantes líquidos (no menos de 3 L/día) y nutrición adecuada (en caso de presentar vómitos, es preferible ingerir pequeñas cantidades de alimentos con más frecuencias).

Debe evitarse el contacto con personas que tengan alguna infección.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Efectos indeseables:

Frecuentes: leucopenia con neutropenia (nadir entre 8 y 10 días), anemia, infecciones (que incluye sepsis y neumonía), retención de líquidos, reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica que se incrementa con la dosis acumulativa, mialgia, náuseas y vómitos moderados, diarreas, mucositis, estomatitis, lagrimeo ocular, fatiga, fiebre, cambios en las uñas, incluso onicólisis, rash y alopecia, aumento de las transaminasas.

Ocasionales: disminución de la fracción de eyección ventricular, hipotensión, rash, eritema, alteraciones del gusto, neutropenia febril, infección con neutropenia, trombocitopenia, muerte por sepsis, hipertensión, artralgia, flebitis, extravasación, epífora con estenosis canalicular, dolor en el sitio de la inyección y elevación transitoria de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina.

Raras: taquicardia, fallo cardíaco, distrés respiratorio del adulto, broncoespasmos, trombosis venosa profunda, coagulación intravascular diseminada, shock anafiláctico, ascitis, fibrilación auricular, eritema multiforme, esofagitis, síndrome mano-pie, perforación gastrointestinal, insuficiencia renal, convulsiones, ototoxicidad, síncope, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, angina inestable, trastornos visuales y episodios de sangramiento con trombocitopenia o sin ella.

Posología y método de administración:

En monoterapia la dosis es $60\text{--}100$ mg/m² en infusión IV en no menos de 1 h, cada 3 semanas o 35 mg/m² en infusión IV en no menos de 1 h, semanalmente, o en combinación, la dosis es $70\text{--}75$ mg/m² en infusión IV en no menos de 1 h, cada 3 semanas.

El especialista deberá realizar las modificaciones de la dosis del medicamento en relación con la toxicidad hematológica, hepática, neurológica y cutánea.

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg al día (ej. 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado.

Para el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona el régimen de premedicación recomendado es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la posología recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m².

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para el tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m², como agente único.

Para el cáncer de próstata, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día.

Docetaxel no se debe administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Las modificaciones de la dosis acorde con la toxicidad neurológica se realizarán según el grado de la severidad de la neuropatía periférica: ante la presencia de esta en la primera vez, se reducirá 25 % de la dosis; si las reacciones continúan, reducir otro 25 %; discontinuar si el paciente experimenta neuropatía periférica mayor o igual a grado 3. Las modificaciones de la dosis acorde con la toxicidad dermatológica se realizarán según las reacciones cutáneas severas acumulativas: ante la presencia de estas, reducir 25 % de la dosis; si las reacciones continúan, reducir otro 25 %.

Modo de preparación:

Preparación de la solución premezcla:

Sacar del refrigerador el número de bulbos necesarios de Docetaxel y de Solución para inyección y dejarlos en reposo 5 minutos a temperatura ambiente.

Extraer con una jeringa equipada con aguja todo el contenido de la solución para inyección e inyectarlo en el bulbo de Docetaxel.

Retirar la jeringa y la aguja y agitar la mezcla manualmente durante 15 segundos, efectuando un movimiento rotatorio.

Dejar reposar el bulbo de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente y a continuación comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación) La solución premezcla contiene 10 mg/mL de Docetaxel.

Preparación de la solución de perfusión:

Extraer el volumen correspondiente de la premezcla que contiene 10 mg/mL de Docetaxel mediante jeringas graduadas equipadas con aguja e inyectar el volumen necesario en el recipiente para infusión que contenga solución de glucosa al 5 % o solución de Cloruro de sodio al 0,9 %.

Mezclar manualmente el contenido del recipiente para infusión, efectuando un movimiento rotatorio.

La solución de perfusión se administrará tan pronto como sea posible después de su preparación, mediante una perfusión de 1 hora, a temperatura ambiente y condiciones normales de luz.

La solución premezcla y la solución para perfusión se deben inspeccionar visualmente antes de su uso y se deben desechar las soluciones donde se observe la formación de precipitado.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los inhibidores de la CYP 3A4 (itraconazol, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, inhibidores de proteasa, quinidina, verapamilo) pueden incrementar los niveles y efectos del docetaxel.

Este fármaco puede incrementar la toxicidad cardíaca de las antraciclinas, así como el tratamiento simultáneo con sales de platino aumentan las toxicidades hematológicas, fundamentalmente si estos son administrados antes que el docetaxel.

Aumenta la acción de la ifosfamida (cuando se administra primero el docetaxel).

Los inductores del CYP3A4 (aminoglutetimida, carbamazepina, nevirapine, nafcillina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina) suelen disminuir los niveles del docetaxel.

La hierba de San Juan puede disminuir los niveles del docetaxel.

Evitar el etanol debido a la irritación gastrointestinal

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Se recomienda evitar el uso de docetaxel durante el primer trimestre de embarazo debido al potencial mutagénico y teratogénico. Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazos.

Lactancia Materna: no se conoce su excreción por la leche humana; no obstante, se recomienda suspender la lactancia materna durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Sobredosis:

Los principales síntomas en caso de sobredosis están relacionados con la depresión de la médula ósea y la toxicidad neurológica (neutropenia severa, neuropatía periférica, parestesia, astenia significativa, reacciones cutáneas y mucositis). Las medidas para contrarrestarlos son la suspensión del tratamiento e inicio precoz de medidas de soporte apropiadas de acuerdo con la toxicidad observada.

Los pacientes deberían recibir una terapia con G-CSF tan pronto como sea posible desde que se conoce la sobredosis.

No existe antídoto conocido.

Propiedades farmacodinámicas:

El Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa mediante la disociación de la red de microtúbulos en la célula, elementos que son esenciales para la mitosis y las funciones celulares en la interfase. Se une a la β tubulina en el mismo lugar que el paclitaxel (1,9 veces mayor afinidad que este), dando lugar a la estabilización de los microtúbulos con el consiguiente bloqueo de su despolimerización e inhibición de la mitosis y de la división celular. 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.

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

Distribución: Se distribuye ampliamente por todos los tejidos. Se une en más de 90 % a las proteínas plasmáticas (glicoproteínas, albúmina y lipoproteínas).

Metabolismo: Se metaboliza entre 80-90 % en el hígado (oxidación) a través del citocromo P450 en sus isoformas CYP 3A, CYP 2B y CYP 1A1.

Eliminación: En su mayoría se elimina por la bilis (>70 %) y menos de 10 % por la orina. Tiene un perfil de eliminación trifásico. La vida media de eliminación terminal es 11 h.

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

Cada bulbo es de dosis única y no contiene preservativo, de ahí que las porciones que no se utilizan deben desecharse.

Se recomienda un manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Se deben usar guantes y anteojos protectores para evitar que la droga haga contacto accidental con la piel o los ojos. Las preparaciones citotóxicas no deben ser manejadas por mujeres embarazadas. El producto puede ser diluido con cloruro de sodio 0,9 % y dextrosa al 5 %. En caso de rotura o derrame de la solución se recomienda utilizar hipoclorito de sodio al 5 % como agente neutralizante.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2017.