

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Hospira 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de docetaxel.

Vial de 20mg/2 ml:

Un vial de 2 ml contiene 20 mg de docetaxel.

Vial de 80mg/8 ml:

Un vial de 8 ml contiene 80 mg de docetaxel

Vial de 120mg/16 ml:

Un vial de 16 ml contiene 160 mg de docetaxel

Excipiente(s) con efecto conocido

Vial de 20mg/2 ml:

Cada vial de 2 ml contiene 0.46 ml de etanol anhidrido (363 mg).

Vial de 80mg/8 ml:

Cada vial de 8 ml contiene 1,84 ml de etanol anhidrido (1452 mg).

Vial de 120mg/16 ml:

Cada vial de 16 ml contiene 3,68 ml de etanol anhidrido (2904 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Solución transparente de incolora a amarillo claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

- Docetaxel Hospira en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con:
 - cáncer de mama operable con afectación ganglionar
 - cáncer de mama operable sin afectación ganglionar

Para los pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar, el tratamiento adyuvante debería restringirse a los pacientes elegibles para recibir quimioterapia de acuerdo con los criterios establecidos internacionalmente para el tratamiento primario de cáncer de mama precoz (ver sección 5.1).

- Docetaxel Hospira en combinación con doxorubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, que no hayan recibido previamente terapia citotóxica para esta condición.
- La monoterapia con Docetaxel Hospira está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.
- Docetaxel Hospira en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no hayan recibido previamente quimioterapia para enfermedad metastásica.
- Docetaxel Hospira en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón de célula no pequeña

- Docetaxel Hospira está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia previa.
- Docetaxel Hospira en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña localmente avanzado o metastásico no extirpable, cuando los pacientes no hayan recibido previamente quimioterapia para esta condición.

Cáncer de próstata

Docetaxel Hospira en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormona-refractario metastásico.

Adenocarcinoma gástrico

Docetaxel Hospira en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Cáncer de cabeza y cuello

Docetaxel Hospira en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de la cabeza y el cuello.

4.2 Posología y forma de administración

Docetaxel Hospira es sólo para uso intravenoso.

El uso de docetaxel debe limitarse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica, y debe administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

Dosis recomendada

Para el cáncer de mama, de pulmón de célula no pequeña, gástrico y de cabeza y cuello, puede emplearse premedicación consistente en un corticoesteroide oral tal como dexametasona 16 mg al día (por ejemplo, 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando a partir de 1 antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado (ver sección 4.4). Puede utilizarse G-CSF profiláctico para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Para el cáncer de próstata, dado el uso concurrente de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es dexametasona oral 8 mg 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.4).

Docetaxel se administra como una perfusión de una hora, cada tres semanas.

Cáncer de mama

En el tratamiento adyuvante de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² administrada 1 hora después de doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC) (ver también “ajuste de dosis durante el tratamiento”).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m² en la monoterapia. En el tratamiento de primera línea, docetaxel 75 mg/m² se administra en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

En combinación con trastuzumab la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m² cada tres semanas, mientras que el trastuzumab se administra semanalmente. En un ensayo pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó el día después de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis subsiguientes de docetaxel se administraron inmediatamente después de completarse la perfusión de trastuzumab, si la dosis precedente de trastuzumab había sido bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consultar el resumen de características de producto de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² cada tres semanas, en combinación con capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos posteriores a una comida) durante 2 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana. Para calcular la dosis de capecitabina según la superficie corporal, consultar el resumen de las características de producto de capecitabina.

Cáncer de pulmón de célula no pequeña

En pacientes que nunca antes hayan recibido quimioterapia tratados para cáncer de pulmón de célula no pequeña, el régimen de dosis recomendado de docetaxel es de 75 mg/m² seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² durante un período de 30-60 minutos. Para el tratamiento tras el fracaso de una quimioterapia anterior a base de platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m² como agente único.

Cáncer de próstata

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². También se administra continuamente prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día (ver sección 5.1).

Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² como una perfusión de 1 hora, seguida de cisplatino 75 mg/m², como una perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguida de 5-fluorouracilo 750 mg/m² por día administrado como una perfusión continua las 24 horas durante 5 días, comenzando al finalizar la perfusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben premedicarse con antieméticos, y recibir hidratación apropiada para la administración de cisplatino. Debe usarse G-CSF profiláctico para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas (ver también “ajuste de dosis durante el tratamiento”).

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben premedicarse con antieméticos y recibir hidratación apropiada (antes y después de la administración de cisplatino). Puede usarse G-CSF profiláctico para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas. Todos los pacientes en el grupo tratado con docetaxel de los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.

- **Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)**

Para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma no operable de célula escamosa localmente avanzado de cabeza y cuello (SCCHN), la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² como una perfusión de 1 hora seguida de cisplatino 75 mg/m² durante 1 hora, en el día uno, seguida de 5-fluorouracilo como perfusión continua, 750 mg/m² por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia los pacientes deben recibir radioterapia.

- **Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)**

Para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de célula escamosa de cabeza y cuello (SCCHN) localmente avanzado (técnicamente inextirpable, con baja probabilidad de cura quirúrgica, y dirigido a la conservación de órganos), la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² como perfusión intravenosa de 1 hora en el día 1, seguida de cisplatino 100 mg/m² administrado como una perfusión de 30 minutos a 3 horas, seguida de 5-fluorouracilo 1000 mg/m²/día como perfusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

Para modificaciones en las dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, consultar los correspondientes resúmenes de características del producto.

Ajuste de dosis durante el tratamiento

General

Docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos es ≥ 1.500 células/mm³. En pacientes que presentaron neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas, o neuropatía periférica grave, la dosis de docetaxel debe reducirse de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente sigue experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para el cáncer de mama

En un ensayo pivotal en pacientes que recibieron terapia adyuvante para cáncer de mama, y que experimentaron neutropenia complicada (incluyendo neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se recomendó el uso de G-CSF para aportar cobertura profiláctica (por ejemplo, día 4 a 11) en todos los ciclos subsiguientes. En los pacientes que siguieron experimentando esta reacción debió continuarse G-CSF y reducirse la dosis de docetaxel a 60 mg/m².

No obstante, en la práctica clínica la neutropenia puede producirse antes. Por lo tanto, el uso de G-CSF debe considerarse en función del riesgo de neutropenia de los pacientes y las recomendaciones actuales. En los pacientes que experimentaron estomatitis de Grado 3 ó 4 la dosis debe reducirse a 60 mg/m².

En combinación con cisplatino

Para los pacientes que inicialmente reciben una dosis de docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y cuyo peor recuento de plaquetas durante el curso de terapia previo es < 25.000 células/mm³, o en pacientes que experimentan neutropenia febril, o en pacientes con toxicidades no hematológicas de seriedad, la dosis de docetaxel en los ciclos subsiguientes debe reducirse a 65 mg/m². Para el ajuste de dosis de cisplatino, consultar el resumen de las características de producto del fabricante.

En combinación con capecitabina

- Para modificaciones en la dosis de capecitabina, consultar el resumen de las características del producto de la capecitabina.

- Para pacientes que desarrollan el primer episodio de una toxicidad de Grado 2, que persiste al momento del siguiente tratamiento con docetaxel / capecitabina, debe retrasarse el tratamiento hasta que el episodio disminuya a Grado 0- 1, y luego reanudar la dosis original al 100%.

- Para pacientes que desarrollan un segundo episodio de toxicidad de Grado 2, o el primer episodio de toxicidad de Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, retrasar el tratamiento hasta que el episodio disminuya a Grado 0- 1, y luego reanudar el tratamiento con docetaxel 55 mg/m².

- Para cualquier episodio de toxicidad subsiguiente, o para toxicidades de Grado 4, interrumpir la dosis de docetaxel.

Para modificaciones en la dosis de trastuzumab, consultar el resumen de las características del producto de trastuzumab.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo:

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Si se producen episodios subsiguientes de neutropenia complicada, la dosis de docetaxel debe reducirse de 60 a 45 mg/m². En el caso de trombocitopenia de Grado 4, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deberán recibir ciclos subsiguientes de docetaxel hasta que los neutrófilos hayan vuelto a alcanzar un nivel > 1.500 células/mm³ y las plaquetas un nivel > 100.000 células/mm³. Debe interrumpirse el tratamiento si estas toxicidades persisten. (Ver sección 4.4).

Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidades gastrointestinales en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU):

| Toxicidad | Ajuste de dosis |
|-------------------------------|---|
| Diarrea grado 3 | Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU en un 20%. Segundo episodio: luego reducir la dosis de docetaxel en un 20%. |
| Diarrea grado 4 | Primer episodio: reducir la dosis de docetaxel y 5-FU en un 20%. Segundo episodio: interrumpir el tratamiento. |
| Estomatitis/mucositis grado 3 | Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU en un 20%. Segundo episodio: sólo interrumpir 5-FU en todos los ciclos subsiguientes. Tercer episodio: reducir la dosis de docetaxel en un 20%. |
| Estomatitis/mucositis grado 4 | Primer episodio: sólo interrumpir 5-FU en todos los ciclos subsiguientes Segundo episodio: reducir la dosis de docetaxel en un 20%. |

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo consultar el resumen de las características del producto del fabricante.

En el ensayo de importancia clave con pacientes que recibieron un tratamiento de inducción con docetaxel para carcinoma de célula escamosa de la cabeza y el cuello localmente avanzado e inoperable, y que experimentaron neutropenia complicada (incluyendo neutropenia prolongada, neutropenia febril, o

infección), se recomendó el uso de G-CSF para aportar cobertura profiláctica (por ejemplo, día 6-15) en todos los ciclos subsiguientes.

Poblaciones especiales:

Pacientes con alteración hepática: Sobre la base de los datos farmacocinéticos con docetaxel 100 mg/m² como agente único, los pacientes con elevación de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superior a 1,5 veces el límite superior del valor normal (LSGN) y fosfatasa alcalina superior a 2,5 veces el LSGN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2). Para los pacientes con bilirrubina sérica >al LSGN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSGN asociado con fosfatasa alcalina >6 veces el LSGN, no se recomienda una reducción de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, el ensayo clínico de importancia clave excluyó los pacientes con ALT y/o AST > 1,5 × LSGN asociado con fosfatasa alcalina > 2,5 × LSGN, y bilirrubina > 1 x LSGN. Para estos pacientes no pueden recomendarse reducciones de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática tratados con docetaxel en combinación en otras indicaciones.

Niños y adolescentes: La experiencia en niños y adolescentes es limitada.

Pacientes de edad avanzada: En base al análisis farmacocinético de esta población, no existen instrucciones especiales para el uso en pacientes de edad avanzada.

En combinación con capecitabina, para pacientes de o mayores de 60 años de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 75% (consultar el resumen de las características de producto de la capecitabina).

4.3 Contraindicaciones

Docetaxel está contraindicado en pacientes que;

- Sufren de hipersensibilidad conocida a docetaxel o a cualquiera de sus excipientes.
- Presentan un recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³ a la línea basal.
- Presentan una grave alteración hepática, dado que no existen datos disponibles (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones de los otros medicamentos que se usan en combinación con docetaxel.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para cáncer de mama y de pulmón de célula no pequeña, la premedicación con un corticoesteroide oral, tal como dexametasona 16 mg por día (por ejemplo, 8 mg, dos veces al día) durante 3 días a partir del día anterior a la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquido, y también la severidad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es dexametasona oral 8 mg, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

La neutropenia es el efecto adverso más frecuente de docetaxel. Los peores recuentos (nadir) de neutrófilos se produjeron a la mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser inferior en pacientes muy pretratados. La frecuente monitorización de recuentos de sangre completos debe efectuarse en todos los pacientes

tratados con docetaxel. Los pacientes deben volver a tratarse con docetaxel cuando los neutrófilos vuelvan a alcanzar un nivel ≥ 1.500 células/mm³ (ver sección 4.2).

En el caso de neutropenia grave (<500 células/mm³ durante 7 días o más) durante un curso de terapia con docetaxel, se recomienda una reducción en la dosis para los cursos de terapia subsiguientes, o el uso de medidas sintomáticas apropiadas (ver sección 4.2).

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF) y docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se produjo un menor índice de neutropenia febril e infección neutropénica cuando los pacientes recibieron G-CSF profiláctico. Los pacientes tratados con TCF y TAC (para cáncer de mama) deben recibir G-CSF profiláctico para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TCF y TAC deben monitorizarse con atención (ver sección 4.2 y 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad

Deben vigilarse atentamente a los pacientes para detectar toda posible reacción de hipersensibilidad, en especial durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse a los pocos minutos de iniciarse la perfusión de docetaxel, y por lo tanto, debe contarse con elementos para el tratamiento de hipotensión y broncoespasmo. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, síntomas menores tales como enrojecimiento o reacciones cutáneas localizadas no precisan la interrupción de la terapia. No obstante, reacciones graves, tales como hipotensión, broncoespasmo o erupción o eritema generalizados graves requieren la inmediata discontinuación de docetaxel y la aplicación de la terapia apropiada. No debe volver a instaurar la terapia con docetaxel en los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad graves. Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

Reacciones cutáneas

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido de descamación. Se han informado síntomas tales como erupciones seguidas de descamación que provocaron la interrupción o discontinuación del tratamiento con docetaxel (ver sección 4.2).

Retención de líquido

Los pacientes con grave retención de líquido, tal como efusión pleural, efusión pericardial y ascitis deben monitorizarse atentamente.

Trastornos respiratorios

Se han notificado síndrome de dificultad respiratoria agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria que pueden estar asociados con desenlaces mortales. Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concomitante.

Si empeoran o se desarrollan nuevos síntomas pulmonares, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados, diagnosticados rápidamente y tratados adecuadamente. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que el diagnóstico está disponible. El uso precoz de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con docetaxel.

Pacientes con alteración hepática

En pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² como agente único, que presentan niveles de transaminasas séricas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSGN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina en el suero superiores a 2,5 veces el LSGN, existe mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves tales como muerte tóxica, incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que pueden ser fatales, neutropenia

febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. En consecuencia, la dosis recomendada de docetaxel en estos pacientes con resultados elevados en los análisis de función hepática (LFT) es 75mg/m² y deben medirse los LFT a la línea basal, y antes de cada ciclo (ver sección 4.2).

Para pacientes con niveles de bilirrubina sérica >el LSGN y/o ALT y AST >3,5 x el LSGN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina en el suero >6 veces el LSGN, no puede recomendarse una reducción de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, un ensayo clínico de importancia clave excluyó los pacientes con ALT y/o AST >1,5 veces el LSGN asociado con fosfatasa alcalina >2,5 veces el LSGN y bilirrubina >1 x LSGN; para estos pacientes no puede recomendarse una reducción de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No hay datos disponibles en pacientes con alteración de la función hepática tratados con docetaxel en combinación, en otras indicaciones.

Pacientes con alteración de la función renal

No hay datos disponibles en pacientes con disfunción renal grave tratados con docetaxel.

Docetaxel Hospira 10 mg/ml solución para perfusión contiene PEG300, que puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes con disfunción renal.

Sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave hace necesaria la reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Dado que docetaxel contiene etanol (182 mg/ml), debe considerarse la posibilidad de efectos al sistema nervioso central y otros efectos. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Toxicidad cardíaca

Se ha observado fallo cardíaco en pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular, después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Tal puede ser de moderada a grave, y ha estado relacionada con muerte (ver sección 4.8).

Los pacientes que son candidatos para el tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab deben pasar por una evaluación cardíaca de línea basal. La función cardíaca debe monitorizarse adicionalmente durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses) para ayudar a identificar los pacientes que puedan desarrollar disfunción cardíaca. Para mayores detalles, consultar el Resumen de las Características del Producto de trastuzumab.

Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (algunas veces mortal) en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida (ver sección 4.8).

Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

Trastornos oculares

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con deterioro de la visión deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo.

En caso de que se diagnostique EMC, el tratamiento con docetaxel debe interrumpirse, e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Otros

Tantos hombres como mujeres deben tomar medidas anticonceptivas (ver sección 4.6).

Se debe evitar el uso concomitante de docetaxel con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) (ver sección 4.5).

Precauciones adicionales para el uso en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Neutropenia complicada

Para pacientes que experimentan neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), debe considerarse el uso de G-CSF y la reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Reacciones gastrointestinales

Síntomas tempranos tales como dolor e inflamación abdominal, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal, y deben evaluarse y tratarse de inmediato.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Deben monitorizarse en los pacientes la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapia y durante el período de seguimiento. En los pacientes tratados con el régimen TAC para el cáncer de mama de nódulos positivos, se ha demostrado que el riesgo de CHF es más alto durante el primer año después del tratamiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

Leucemia

En los pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) el riesgo de desarrollar mielodisplasia o leucemia mieloide tardía hace necesario el seguimiento hematológico.

Pacientes con 4+ nódulos

Como el beneficio observado en pacientes 4+ nódulos no fue estadísticamente significativo en la supervivencia sin enfermedad y en la supervivencia general, la relación riesgo/beneficio de TAC en pacientes con 4+ nódulos no se demostró por completo en el análisis final (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

Existen datos limitados disponibles en pacientes >70 años de edad respecto del uso de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida..

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en un estudio de cáncer de próstata, 209 pacientes tenían 65 años o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la incidencia de cambios en las uñas relacionados se produjo con un índice $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes. La incidencia de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférica relacionados se produjo en índices de $\geq 10\%$ en pacientes de 75 años o más en comparación con los menores de 65 años.

Entre los 300 pacientes (221 pacientes en la fase III del estudio y 79 pacientes en la fase II) tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico, 74 tenían 65 años de edad o más, y 4 tenían 75 años o más. La incidencia de acontecimientos adversos serios fue mayor en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes. La incidencia de letargo, estomatitis, e infección neutropénica (todos los grados) se produjo a índices $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben monitorizarse atentamente.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en niños menores de 18 años de edad.

Excipientes:

Vial de 20mg/2 ml:

Este medicamento contiene 23 vol % etanol anhidrido (alcohol), por ejemplo hasta 363 mg de etanol anhidrido por vial, equivalente a 9 ml de cerveza o a 4 ml de vino.

Vial de 80mg/8 ml:

Este medicamento contiene 23 vol % etanol anhidrido (alcohol), por ejemplo hasta 1452 mg de etanol anhidrido por vial, equivalente a 37 ml de cerveza o a 15 ml de vino.

Vial de 120mg/16 ml:

Este medicamento contiene 23 vol % etanol anhidrido (alcohol), por ejemplo hasta 2904 mg de etanol anhidrido por vial, equivalente a 74 ml de cerveza o a 31 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Deben tenerse en cuenta los posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel puede modificarse a través de la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima) el citocromo P450-3A, tales como ciclosporina, ketoconazol y eritromicina. En consecuencia, debe obrarse con extrema cautela al tratar pacientes con estos fármacos como terapia concomitante, ya que existe el potencial de una significativa interacción.

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, puede aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de la reducción de la metabolización. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe llevar a cabo una estrecha monitorización clínica y puede ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la co-administración de docetaxel con inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, produce una disminución significativa en el aclaramiento de docetaxel en un 49 %.

Se estudió la farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Docetaxel se metaboliza por el CYP3A4 y se sabe que prednisona induce el CYP3A4. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo de prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

Docetaxel se une en alto grado a las proteínas (>95%). Si bien no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con la administración de medicación concomitante, las interacciones *in vitro* con fármacos estrechamente ligados a proteínas tales como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenone, fenitoína, salicilato, sulfametoxazola y valproato sódico no afectaron la unión de docetaxel a las proteínas. Asimismo, la dexametasona no afectó la unión de docetaxel a las proteínas. Docetaxel no afectó la unión de digitoxina.

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. Datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe información sobre el uso de docetaxel en mujeres embarazadas. Los estudios *in vivo* han demostrado que docetaxel es tanto embrio como fetotóxico en conejos y ratas y reduce de la fertilidad en ratas (ver sección 5.3). Al igual que con otros fármacos citotóxicos, docetaxel puede ocasionar daños fetales cuando se lo administra a mujeres embarazadas. En consecuencia, docetaxel no debe usarse durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.

Mujeres con potencial de concebir/métodos anticonceptivos:

Deberá aconsejarse a las mujeres en edad fértil tratadas con docetaxel evitar quedarse embarazadas, y que informen a su médico de inmediato en caso de ocurrir un embarazo.

Deberá usarse un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 3 meses después del mismo.

Lactancia

Docetaxel es una sustancia lipofílica, pero no se sabe si se excreta en la leche humana. En consecuencia, debido al potencial de reacciones adversas en los infantes lactantes, no debería amamantarse durante el transcurso de la terapia con docetaxel.

Fertilidad

Los efectos adversos en los testículos observados en los estudios de toxicidad con roedores sugieren que docetaxel puede perjudicar la fertilidad en hombres.

Docetaxel puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se aconseja a los hombres tratados con docetaxel no procrear durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del mismo, y procurar asesoramiento sobre conservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible a causa de la terapia con docetaxel.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

Los efectos adversos considerados posible o probablemente relacionados con la administración de docetaxel se obtuvieron de:

- 1312 y 121 pacientes tratados con 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel como agente único, respectivamente.
- 258 pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes tratados con docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes tratados con docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805 respectivamente) pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 300 pacientes de adenocarcinoma gástrico (221 pacientes de la fase III del estudio y 79 pacientes de la fase II) tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes de cáncer de cabeza y cuello tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).

Estos efectos se describieron utilizando los Criterios de Toxicidad Común del National Cancer Institute (NCI) (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) y los términos de COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$

a <1/100); rara ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000); muy rara (<1/10.000); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Los efectos adversos más frecuentemente informados de docetaxel como agente único son: neutropenia (que es reversible y no acumulativa, la peor mediana de días fueron 7 días y la duración mediana de neutropenia grave (<500 células/mm³) es 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La severidad de los efectos adversos de docetaxel puede aumentar cuando docetaxel se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

Para la combinación con trastuzumab, se detallan los efectos adversos (todos los grados) informados en $\geq 10\%$. Se observó una mayor incidencia de EAS (efectos adversos severos) (40% vs 31%) y EA (efectos adversos) de Grado 4 (34% vs. 23%) en el grupo tratado con la combinación con trastuzumab en comparación con la monoterapia con docetaxel.

Para la combinación con capecitabina, se presentan los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento ($\geq 5\%$) informados en un ensayo de fase III en pacientes de cáncer de mama cuyo tratamiento con antraciclina había fracasado (ver el Resumen de las características de Producto para capecitabina).

Los siguientes efectos adversos se observan frecuentemente con docetaxel:

Trastornos del sistema inmune:

Por lo general, las reacciones de hipersensibilidad se produjeron a los pocos minutos de iniciarse la perfusión de docetaxel y fueron de leves a moderadas. Los síntomas más frecuentemente informados fueron enrojecimiento, sarpullido con o sin prurito, pecho cerrado, dolor de espalda, disnea, y fiebre o escalofríos ocasionados por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o sarpullido/eritema generalizados (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso:

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave hace necesaria una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). Los signos neurosensoriales de leves a moderados están caracterizados por parestesia, disestesia o dolor, incluso ardor. Los acontecimientos neuromotores están principalmente caracterizados por debilidad.

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Se observaron reacciones cutáneas reversibles, generalmente consideradas de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por un sarpullido, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en las manos y los pies (incluso síndrome de manos y pies grave), pero también en los brazos, la cara o el tórax, y frecuentemente asociado con prurito.

Por lo general, las erupciones se produjeron dentro de una semana después de la perfusión de docetaxel. Con menor frecuencia se informaron síntomas tales como erupciones seguidas de descamación que rara vez provocaron la interrupción o la discontinuación del tratamiento con docetaxel (ver secciones 4.2 y 4.4). Los trastornos graves de las uñas se caracterizan por hipo e hiperpigmentación, y algunas veces, dolor y onicólisis.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Las reacciones en el lugar de perfusión por lo general fueron leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación, e hinchazón en la vena.

La retención de líquido incluyó acontecimientos tales como edema periférico, y con menor frecuencia, efusión pleural, efusión pericardial, ascitis y aumento de peso. El edema periférico generalmente comienza en las extremidades inferiores, y puede convertirse en generalizado, con aumento de peso de 3 kg o más. La retención de líquido es acumulativa en incidencia y severidad (ver sección 4.4).

Docetaxel 100mg/m² como agente único en cáncer de mama:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%) | Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%) | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril | Trombocitopenia (G4: 0,2%) | |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%) | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%) | | |
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (G3/4: 0,7%) | Fallo cardiaco |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea (grave: 2,7%) | | |
| Trastornos gastrointestinales | Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%) | Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%) | Esofagitis (grave: 0,4%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (grave: 1,4%) | Artralgia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor | Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardiaco (grave: 0,4%) | |

| | | | |
|-------------------------------|--|--|--|
| Exploraciones complementarias | | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%) | |
|-------------------------------|--|--|--|

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² como agente único

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raros: episodios de hemorragia asociados con trombocitopenia grado 3/4
Frecuencia no conocida: leucopenia

Trastornos del sistema nervioso:

Se dispone de datos de reversibilidad de un 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel 100 mg/m² como agente único. Los efectos fueron espontáneamente reversibles dentro de un período de 3 meses.

Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos:

Muy raros: un caso de alopecia irreversible al finalizar el estudio. Un 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles dentro de un período de 21 días.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

La mediana de dosis acumulativa hasta la discontinuación del tratamiento fue superior a 1.000 mg/m² y la mediana de tiempo hasta la reversibilidad de la retención de líquido fue de 16,4 semanas (intervalo de 0 a 42 semanas). El inicio de retención moderada y grave se retrasa (mediana de dosis acumulativa: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación en comparación con pacientes sin premedicación (mediana de dosis acumulativa: 489.7 mg/m²). No obstante, fue informada en algunos pacientes durante los primeros cursos de la terapia.

Docetaxel 75mg/m² como agente único en cáncer de mama:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes |
|--|---|---|
| Infecciones e infestaciones | Infecciones (G3/4: 5%) | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%) | Neutropenia febril |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad (no grave) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%) | Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%) |

| | | |
|---|---|--|
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (no grave) |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatitis (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%) | Estreñimiento |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 0,8%) | Alteraciones de las uñas (grave 0,8%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2%) |

Docetaxel 75mg/m² en combinación con doxorubicina en cáncer de mama:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 7,8%) | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%) | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%) | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Anorexia | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%) | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%) | |
| Trastornos cardiacos | | Fallo cardiaco; Arritmia (no grave) | |
| Trastornos vasculares | | | Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento | | |

| | | | |
|---|--|--|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave 8,1%); Retención de líquidos (grave 1,2%); Dolor | Reacción en la zona de perfusión | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%) | Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (< 1%) |

Docetaxel 75mg/m² en combinación con cisplatino en cáncer de mama

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|---|---------------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 5,7%) | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%) | Neutropenia febril | |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%) | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%) | | |
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (G3/4: 0,7%) | Fallo cardiaco |
| Trastornos vasculares | | Hipotensión (G3/4: 0,7%) | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%) | Estreñimiento | |

| | | | |
|---|---|---|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (grave: 0,5%) | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%) | Reacción en la zona de perfusión; Dolor | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%) | Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%) |

Docetaxel 100mg/m² en combinación con trastuzumab en cáncer de mama:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes |
|---|---|---------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | |
| Trastornos del sistema nervioso | Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia | |
| Trastornos oculares | Aumento del lagrimeo; conjuntivitis | |
| Trastornos cardiacos | | Fallo cardiaco |
| Trastornos vasculares | Linfedema | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal | |

| | | |
|---|---|---------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos | Letargo |
| Exploraciones complementarias | Aumento de peso | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel solo (32% neutropenia grado 3/4 versus 22%, utilizando los criterios NCI-CTC). Cabe destacar que probablemente ésta sea una subestimación, dado que se sabe que docetaxel solo en dosis de 100mg/m² produce neutropenia en 97% de los pacientes, 76% de grado 4, sobre la base de los recuentos sanguíneos más bajos. La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también aumentó en los pacientes tratados con trastuzumab más docetaxel (23% versus 17% para los pacientes tratados con docetaxel solo)

Trastornos cardíacos:

Se informó de fallo cardíaco sintomático en 2,2% de los pacientes tratados con docetaxel más trastuzumab en comparación con 0% de los pacientes tratados con docetaxel solo. En el grupo con docetaxel más trastuzumab, 64% habían recibido previamente una antraciclina como terapia adyuvante en comparación con 55% en el grupo con docetaxel solo.

Docetaxel 75mg/m² en combinación con capecitabina en cáncer de mama:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes |
|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones | | Candidiasis oral (G3/4: < 1%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%) | Trombocitopenia (G3/4: 3%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito | Deshidratación (G3/4: 2%); |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%) | Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica |

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos oculares | Aumento del lagrimeo | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%) | Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%) |
| Trastornos gastrointestinales | Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia | Dolor abdominal superior; Sequedad de boca |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%) | Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas; Onicosis (G3/4: 1%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%) | Dolor en extremidades (G3/4: < 1%); Dolor de espalda (G3/4: 1%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%); | Letargo; Dolor |
| Exploraciones complementarias | | Reducción de peso; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%) |

Docetaxel 75mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona en cáncer de mama:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 3,3%) | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%) | Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 0,6%) | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%) | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%) |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%) |
| Trastornos cardiacos | | Reducción de la función cardiaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%) |

| | | |
|---|---|---|
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%) | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave) | Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%) | |

Docetaxel 75mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|---|--|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 3,2%); Infección neutropénica No hubo muerte séptica | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia (G3/4: 4,3%); Neutropenia (G3/4: 65,5%); Trombocitopenia (G3/4: 2%); Neutropenia febril | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (G3/4: 1,1%) | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 2,2%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia (G3/4: 0,7%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0%) | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%); Neurocortical (G3/4: 0,3%); Neurocerebelar (G3/4: 0,1%) | Síncope (G3/4: 0%); |
| Exploraciones complementarias | Aumento de peso o disminución de peso (G3/4: 0,3%) | | |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,1%); Conjuntivitis (G3/4: 0,3%) | |
| Trastornos cardíacos | | Arritmia (G3/4: 0,1%) Insuficiencia cardíaca congestiva | |

| | | | |
|---|--|------------------------------|--|
| Trastornos vasculares | Vasodilatación (G3/4: 0,9%) | Hipotensión (G3/4: 0%); | Flebitis (G3/4: 0%) Linfedema (G3/4: 0%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Tos (G3/4: 0%) | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 5,1%); Estomatitis (G3/4: 7,1%); Vómitos (G3/4: 4,3%); Diarrea (G3/4: 3,2%); Estreñimiento (G3/4: 0,4%) | Dolor abdominal (G3/4: 0,5%) | Colitis / enteritis / perforación del intestino grueso |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia persistente Alteración de la piel (G3/4: 0,7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (G3/4: 0,8%); Artralgia (G3/4: 0,4%) | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Amenorrea | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 11%); Pirexia (G3/4: 1,2%); Edema periférico (G3/4: 0,4%) | | |

Trastornos del sistema nervioso:

En el estudio TAX316, la neuropatía sensorial periférica comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento en 84 pacientes (11,3 %) en el brazo TAC y en 15 pacientes (2 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 10 pacientes (1,3 %) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,3 %) en el brazo FAC. En el estudio GEICAM 9805, la neuropatía sensorial periférica que comenzó durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1,9 %) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2 %) en el brazo FAC.

Trastornos cardíacos:

En el estudio TAX316, 26 pacientes (3,5 %) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3 %) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos menos un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC más de 30 días después del periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC murieron a causa de insuficiencia cardíaca.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva durante el periodo de seguimiento. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente padecía

ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo FAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2 %) en el brazo FAC.

Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos:

En el estudio TAX 316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3 %) del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes (87,6 %) del brazo FAC.

Al final del período de seguimiento (mediana real de seguimiento de 8 años), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y en 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

En el estudio GEICAM 9805, la alopecia que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 49 pacientes (9,2 %) en el brazo TAC y 35 pacientes (6,7 %) en el brazo FAC. La alopecia relacionada con el medicamento del estudio empezó o empeoró durante el periodo de seguimiento en 42 pacientes (7,9 %) en el brazo TAC y 30 pacientes (5,8 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la alopecia continuaba en 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2 %) en el brazo FAC.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:

En el estudio TAX316, la amenorrea que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 202 de los 744 pacientes (27,2 %) en el brazo TAC y en 125 de los 736 pacientes (17,0 %) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 8 años) en 121 pacientes de los 744 pacientes (16,3 %) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7 %) en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento y se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4 %) en el brazo TAC y 5 pacientes (1,0 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3 %) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

En el estudio TAX316, el edema periférico que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se observó en 119 de los 744 pacientes (16,0 %) en el brazo TAC y en 23 de los 736 pacientes (3,1 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes en el brazo TAC y en 4 pacientes en el brazo FAC (0,5 %).

En el estudio TAX316, el linfedema que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 11 de los 744 pacientes (1,5 %) en el brazo TAC y en 1 de los 736 pacientes (0,1 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que el linfedema continuaba en 6 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,1%) en el brazo FAC.

En el estudio TAX316, la astenia que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 236 de los 744 pacientes (31,7 %) en el brazo TAC y en 180 de los 736 pacientes (24,5 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la astenia continuaba en 29 pacientes (3,9 %) en el brazo TAC y en 16 pacientes (2,2 %) en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805 el edema periférico que comenzó durante el periodo de tratamiento persistió durante el periodo de seguimiento en 4 pacientes (0,8 %) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0 %) en el brazo TAC tuvo edema periférico y se observó que continuaba en

1 paciente (0,2 %) en el brazo FAC. El linfedema que comenzó durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 5 pacientes (0,9 %) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento, se observó que el linfedema continuaba en 4 pacientes (0,8 %) en el brazo TAC y en 1 paciente (0,2 %) en el brazo FAC. La astenia que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3 %) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento, se observó que la astenia continuaba en 2 pacientes (0,4 %) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4 %) en el brazo FAC.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 3 de los 744 pacientes (0,4 %) del brazo TAC y en 1 de los 736 pacientes (0,1 %) del brazo FAC. Un paciente (0,1 %) en el brazo TAC y 1 paciente (0,1 %) en el brazo FAC murieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de los 744 pacientes (0,3 %) del brazo TAC y en 1 de los 736 pacientes (0,1 %) del brazo FAC.

Después de 10 años de seguimiento en el estudio GEICAM 9805, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) en el brazo TAC. No se notificaron casos en los pacientes en el brazo FAC. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento

Docetaxel 75mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el adenocarcinoma gástrico:

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Efectos adversos muy frecuentes ≥ 10 % de los pacientes | Efectos adversos frecuentes 1 a < 10 % de los pacientes |
|--|---|---|
| Trastornos cardíacos | | Arritmia (G3/4: 1,0%) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia (G3/4: 20,9%) Neutropenia (G3/4: 83,2%) Trombocitopenia (G3/4: 8,8%) Neutropenia febril | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%) | Mareos (G3/4: 2,3%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%) |
| Trastornos oculares | | Incremento en la producción de lágrimas (G3/4: 0%) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Deficiencia auditiva (G3/4: 0%) |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea (G3/4: 19,7%) Náuseas (G3/4: 16%) Estomatitis (G3/4: 23,7%) Vómitos (G3/4: 14,3%) | Estreñimiento (G3/4: 1,0 %) Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%) Esófagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 0,7%) |
| Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos | Alopecia (G3/4: 4,0%) | Sarpullido con prurito (G3/4:0,7%) Trastornos de las uñas (G3/4:0,7%) Exfoliación de la piel (G3/4:0%) |

| | | |
|--|---|--|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 11,7%) | |
| Infecciones e infestaciones | Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%) | |
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | Letargo (G3/4: 19,0%) Pirexia (G3/4: 2,3%) Retención de líquido (grave/con peligro de muerte: 1%) | |
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad (G3/4:1,7) | |

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Se produjo neutropenia febril e infección neutropénica en 17,2% y 13,5% de los pacientes, respectivamente, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF para profilaxis secundaria en 19,3% de los pacientes (10,7% de los ciclos). Se produjo, neutropenia febril e infección neutropénica, respectivamente, en 12,1% y 3,4% de los pacientes cuando los pacientes recibieron G-CSF profiláctico, en 15,6% y 12,9% de los pacientes sin G-CSF profiláctico, (ver sección 4.2).

Docetaxel 75mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para cáncer de cabeza y cuello:

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica | | |
| Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) | | Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%) | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%) | Neutropenia febril | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad (no grave) | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 0,6%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%) | Mareos | |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Audición alterada | |
| Trastornos cardiacos | | Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%); | Arritmia (G3/4: 0,6%) |

| | | | |
|---|---|---|--|
| Trastornos vasculares | | Trastornos venosos (G3/4: 0,6%) | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%) | Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%) | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia (G3/4: 10,9%) | Rash/picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%) | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia (G3/4: 0,6%) | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso | |

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 324)

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 3,6%) | Infección neutropénica | |
| Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) | | Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%) | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 12,0%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%) | Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%) | |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo | Conjuntivitis |

| | | | |
|---|---|---|-----------------------|
| Trastornos del oído y del laberinto | Audición alterada (G3/4:1,2%) | | |
| Trastornos cardíacos | | Arritmia (G3/4: 2,0%) | Isquemia de miocardio |
| Trastornos vasculares | | | Trastornos venosos |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4) | Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%) | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor | Sequedad de la piel; Descamación cutánea | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia (G3/4: 0,4%) | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 4,0%) Píresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%) | | |
| Exploraciones | Disminución de peso | | Aumento de peso |

Experiencia post comercialización:

Neoplasmas benignos y malignos (incluso quistes y pólipos):

Muy raros casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico se han informado en asociación con docetaxel cuando se lo usa en combinación con otros agentes de quimio y/o radioterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han informado casos de supresión de médula ósea y otros efectos adversos hematológicos. También se ha informado coagulación intravascular diseminada, a menudo asociada con sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmune

Se han informado algunos casos de shock anafiláctico, a veces fatales.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente habían experimentado reacciones de hipersensibilidad con paclitaxel.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han notificado casos de desequilibrio hidroelectrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía.

Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente relacionadas con trastornos gastrointestinales y, en particular, con diarrea.

Trastornos del sistema nervioso:

Se observaron casos raros de convulsión o pérdida transitoria del conocimiento con la administración de docetaxel. Estas reacciones a veces se dan durante la perfusión del fármaco

Trastornos oculares:

Se han informado casos muy raros de perturbaciones visuales transitorias (fogonazos, luces intermitentes, scotomata), que típicamente ocurren durante perfusión del fármaco y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Tales han sido reversibles con la discontinuación de la perfusión. Rara vez se ha informado de casos de lacrimación con o sin conjuntivitis, o de casos de obstrucción del conducto lagrimal con excesiva producción de lágrimas. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel.

Trastornos del oído y del laberinto:

Se han informado casos raros de ototoxicidad, deficiencia auditiva y/o pérdida del oído.

Trastornos cardíacos:

Se han informado casos raros de infarto del miocardio.

Se han notificado casos de arritmia ventricular incluida taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), a veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares:

Rara vez se han informado efectos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rara vez se ha informado síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar, fallo respiratorio (a veces mortal), y fibrosis pulmonar. Se han informado raros casos de neumonitis por radiación en pacientes tratados con radioterapia concomitante.

Trastornos gastrointestinales:

Se ha informado la rara ocurrencia de deshidratación como consecuencia de efectos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han informado raros casos de obstrucción intestinal y del íleo.

Trastornos hepatobiliares:

Se han informado muy raros casos de hepatitis, algunas veces fatal, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

Trastornos cutáneos y de los tejidos subcutáneos:

Se han informado muy raros casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con el uso de docetaxel. En algunos casos factores concomitantes pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Se han informado cambios de tipo esclerodérmico, por lo general precedidos de linfedema periférico, con el uso de docetaxel. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

Trastornos renales y urinarios

Se han notificado insuficiencia renal y fallo renal (en aproximadamente un 20% de estos casos no hubo ningún factor de riesgo para fallo renal agudo tales como nefrotoxicidad concomitante a medicamentos y trastornos gastrointestinales).

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:

Rara vez se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

Se ha observado reacción de recuerdo en el lugar de inyección (recurrencia de una reacción cutánea en el lugar de una extravasación anterior, después de la administración de docetaxel en un lugar diferente) en el lugar de una extravasación anterior (frecuencia no conocida).

La retención de líquido no ha estado acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Rara vez se han notificado el fenómeno de recuerdo de la radiación y neumonitis por radiación en pacientes que reciben radioterapia concomitante.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Hubo pocos informes de sobredosis. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse atentamente sus funciones vitales. En los casos de sobredosis es de esperar una exacerbación de los efectos adversos. Las complicaciones primarias anticipadas de la sobredosis serían supresión de la médula ósea, neurotoxicidad y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo antes posible de descubierta la sobredosis. Deberán tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas según resulte necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, código ATC: L01CD 02

Datos preclínicos

Docetaxel es un agente antineoplásico que promueve el encadenamiento de la tubulina para formar microtúbulos estables, e inhibe la separación de la tubulina, lo cual resulta en una marcada reducción en la tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera la cantidad de protofilamentos.

Se ha demostrado *in vitro* que docetaxel altera la red microtubular en las células, que es esencial para las funciones celulares vitales de mitosis e interfase.

Se observó que docetaxel es citotóxico *in vitro* respecto de diversas líneas de células tumorales humanas y murinas, y respecto de células tumorales humanas recientemente extirpadas en ensayos clonogénicos. Docetaxel alcanza elevadas concentraciones intercelulares con un prolongado tiempo de residencia celular. Además, se halló que docetaxel es activo en algunas, pero no todas, las líneas de células que sobreexpresan la pglicoproteína, que está codificada por el gen de resistencia a fármacos múltiples. *In vivo*, docetaxel no depende de un programa, y cuenta con un amplio espectro de actividad antitumoral experimental contra tumores injertados avanzados tanto murinos como humanos.

Datos clínicos

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

Pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar (TAX 316)

Los datos de un ensayo multicéntrico randomizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS $\geq 80\%$, entre los 18 y los 70 años de edad. Tras la estratificación según el número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4+), 1491 pacientes se aleatorizaron para recibir docetaxel 75 mg/m² administrado 1 hora después de doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500mg/m² (grupo TAC), o doxorubicina 50 mg/m² seguido de fluorouracilo 500 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel se administró como una perfusión de 1 hora, mientras que todos los demás fármacos fueron administrados mediante bolo IV en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria en los pacientes que experimentaron neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada, o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg oral dos veces al día durante 10 días comenzando a partir del 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, tras el último ciclo de quimioterapia, los pacientes con estrógeno positivo y/o receptores de progesterona recibieron tamoxifeno 20 mg a diario por hasta 5 años. Se prescribió radioterapia adyuvante de conformidad con las directivas en vigencia en las instituciones participantes, siendo administrada a un 69% de los pacientes tratados con TAC y 72% de los pacientes tratados con FAC.

Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

Se realizó un análisis final con una mediana real de seguimiento de 96 meses. Se demostró una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC, comparado con el grupo FAC. La incidencia de recidivas a los 10 años se redujo en los pacientes que recibieron TAC comparado con los que habían recibido FAC (39% frente al 45%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo del 6% ($p = 0,0043$). La supervivencia global a los 10 años fue también significativamente mayor con TAC comparado con FAC (76% frente al 69%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo de muerte del 7% ($p = 0,002$). Como el beneficio observado en pacientes con 4 ó + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la SLE y a la SG, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

Globalmente, los resultados del estudio demuestran una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC.

Se analizaron los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

| Subgrupo de pacientes | Número de pacientes | Supervivencia libre de enfermedad | | | Supervivencia global | | |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
| | | Razón de riesgos* | IC 95% | p = | Razón de riesgos* | IC 95% | p = |
| Nº de ganglios positivos | | | | | | | |
| Total | 745 | 0,80 | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3 | 467 | 0,72 | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4 ó + | 278 | 0,87 | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

*una razón de riesgos menor que 1 indica que TAC está asociado a una mayor supervivencia libre de enfermedad comparado con FAC

Pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar susceptibles de recibir quimioterapia (GEICAM 9805)

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), ó 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St.Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber aleatorizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo a la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

Se realizó un análisis primario y un análisis actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento de más de 5 años (mediana de tiempo de seguimiento de 77 meses). El análisis actualizado se realizó cuando todos los pacientes llegaron a su visita de seguimiento de los 10 años (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) (a menos que tuvieran un acontecimiento de SLE o salieran del seguimiento anteriormente). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 77 meses. Se ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,68; IC 95% (0,49-0,93), p=0,01). En la mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 % de reducción del riesgo de recaídas comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,84, IC 95 % (0,65-1,68), p=0,1646). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

En la mediana de tiempo de seguimiento de 77 meses, la supervivencia global (SG) fue mayor en el grupo TAC, cuyos pacientes presentaron una reducción del 24% en el riesgo de muerte frente al grupo FAC (razón de riesgos = 0,76; IC 95% (0,46-1,26), p=0,29). No obstante, la distribución de SG no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

En La mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron 9% de reducción del riesgo de muerte comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,91, IC 95% (0,63-1,32)).

La tasa de supervivencia fue 93,7% en el brazo TAC y 91,4% en el brazo FAC a los 8 años de seguimiento, y 91,3 % en el brazo TAC y 89 % en el brazo FAC a los 10 años de seguimiento.

El ratio beneficio riesgo positivo para TAC comparado con FAC permanece inalterado.

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC se analizaron de acuerdo a los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva en el análisis principal (con mediana de tiempo de seguimiento de 77 meses) (ver siguiente tabla):

Análisis de subgrupos-Estudio de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar (Análisis de intención de tratamiento)

| Subgrupo de pacientes | Número de pacientes en el grupo TAC | Supervivencia libre de enfermedad | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| | | Razón de riesgos* | CI 95% |
| Total | 539 | 0,68 | 0,49-0,93 |
| Categoría de edad 1 | | | |
| <50 años | 260 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| ≥50 años | 279 | 0,67 | 0,43-1,05 |
| Categoría de edad 2 | | | |
| <35 años | 42 | 0,31 | 0,11-0,89 |
| ≥35 años | 497 | 0,73 | 0,52-1,01 |
| Estado del receptor hormonal | | | |
| Negativo | 195 | 0,7 | 0,45-1,1 |
| Positivo | 344 | 0,62 | 0,4-0,97 |
| Tamaño del tumor | | | |
| ≤ 2 cm | 285 | 0,69 | 0,43-1,1 |
| >2 cm | 254 | 0,68 | 0,45-1,04 |
| Grado histológico | | | |
| Grado1 (incluye grado no evaluado) | 64 | 0,79 | 0,24-2,6 |
| Grado 2 | 216 | 0,77 | 0,46-1,3 |
| Grado 3 | 259 | 0,59 | 0,39-0,9 |
| Estado menopáusico | | | |
| Pre-Menopáusico | 285 | 0,64 | 0,40-1 |
| Post-Menopáusico | 254 | 0,72 | 0,47-1,12 |

* una razón de riesgos (TAC / FAC) de menos de 1 indica que TAC está asociado a una supervivencia libre de enfermedad más larga en comparación con FAC.

El análisis exploratorio de subgrupos de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que cumplen el criterio quimioterápico de St. Gallen 2009 – (población ITT) se llevó a cabo y se presenta a continuación

| | TAC | FAC | Razón de riesgos (TAC/FAC) | |
|---|------------------|--------------------|----------------------------|----------|
| Subgrupo | (n=539) | (n=521) | (CI 95%) | valor- p |
| Indicaciones relativas para sesiones de quimioterapia | | | | |
| No | 18/214 (8,4%) | 26/227 (11, 5%) | 0,796 (0,434 – 1,459) | 0,4593 |

| | | | | |
|----|-------------------|--------------------|-------------------------|--------|
| | | | | |
| Si | 48/325 (14,8%) | 69/294 (23, 5%) | 0,606 (0,42 – 0,877) | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza;

ER = receptor de estrógeno

PR = receptor de progesterona

^a ER / PR-negativo o de grado 3 o tamaño del tumor > 5 cm

La razón de riesgos estimada utilizaba el modelo de riesgo proporcional de Cox con el grupo de tratamiento como factor.

Docetaxel como agente único

Se condujeron dos estudios comparativos aleatorizados de fase III con docetaxel a las dosis recomendadas y un régimen de 100 mg/m² cada 3 semanas, con un total de 326 y 392 pacientes de cáncer de mama metastásico con fracaso en la terapia con agentes alquilantes o antraciclina, respectivamente.

En los pacientes con fracaso de agente alquilante, docetaxel se comparó con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas). A pesar de no afectar el tiempo de supervivencia total (docetaxel 15 meses vs. doxorubicina 14 meses, p=0,38) o el tiempo a la progresión (docetaxel 27 semanas vs. doxorubicina 23 semanas, p=0,54), docetaxel aumentó el índice de respuesta (52% vs. 37%, p=0.01) y acortó el tiempo a la respuesta (12 semanas vs. 23 semanas, p=0,007). Tres pacientes de docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a retención de líquido, mientras que 15 pacientes de doxorubicina (9%) interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad cardíaca (tres casos de insuficiencia cardíaca congestiva fatal).

En los pacientes con fracaso de antraciclina, docetaxel se comparó con la combinación de Mitomicina C y Vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas). Docetaxel aumentó el índice de respuesta (33% vs. 12%, p<0,0001), prolongó el tiempo de progresión (19 semanas vs. 11 semanas, p=0,0004) y prolongó la supervivencia total (11 meses vs. 9 meses, p=0,01).

Durante ambos estudios de fase III el perfil de seguridad de docetaxel fue congruente con el perfil de seguridad observado en los estudios de fase II (ver sección 4.8).

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas. A pesar de no afectar el punto final primario, el índice de respuesta total (32% vs 25%, p=0,10), docetaxel prolongó la mediana de tiempo a progresión (24,6 semanas vs 15,6 semanas; p<0,01) y la mediana de supervivencia (15,3 meses vs 12,7 meses; p=0,03). Se observaron más efectos adversos de grado 3/4 para la monoterapia con docetaxel (55,4%) en comparación con la de paclitaxel (23,0%).

Docetaxel en combinación con doxorubicina

Un estudio aleatorizado de fase III de gran magnitud, con participación de 429 pacientes no tratados previamente con enfermedad metastásica, se llevó a cabo con doxorubicina (50 mg/m²) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) (grupo AT) versus doxorubicina (60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes se administraron en el día 1 cada 3 semanas.

- El tiempo hasta la progresión (TAP) fue significativamente más prolongado en el grupo AT en comparación con el grupo AC, $p=0,0138$. La mediana de TAP fue de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 – 42,1) en el grupo AT y 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 – 36,0) en el AC.
- El índice de respuesta total (IRT) fue significativamente superior en el grupo AT en comparación con el AC, $p=0,009$. El IRT fue 59,3% (IC 95%: 52,8 – 65,9) en el grupo AT en comparación con 46,5% (IC 95%: 39,8 – 53,2) en el grupo AC.

En este ensayo, el grupo AT presentó una mayor incidencia de neutropenia grave (90% versus 68,6%), neutropenia febril (33,3% versus 10%), infección (8% versus 2,4%), diarrea (7,5% versus 1,4%), astenia (8,5% versus 2,4%), y dolor (2,8% versus 0%) que el grupo AC. Por el contrario, el grupo AC presentó una mayor incidencia de anemia grave (15,8% versus 8,5%) que el grupo AT, y, además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% versus 2,8%), reducción absoluta en la fracción de eyección ventricular izquierda 20% (13,1 % versus 6,1%), reducción fracción de eyección ventricular izquierda 30% (6,2% versus 1,1%). La muerte tóxica se produjo en 1 paciente en el grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes en el grupo AC (1 debida a shock séptico y 3 a insuficiencia cardíaca congestiva).

En ambos grupos, la calidad de vida medida a través del cuestionario EORTC fue comparable y estable durante el tratamiento y el seguimiento.

Docetaxel en combinación con trastuzumab

Se estudió docetaxel en combinación con trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan HER2, y que previamente no habían recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica. Se aleatorizaron 186 pacientes para recibir Docetaxel (100 mg/m²) con o sin trastuzumab; 60% de los pacientes habían recibido con anterioridad quimioterapia adyuvante a base de antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz en pacientes ya sea que hubieran recibido o no antraciclinas adyuvantes previas. El método principal de prueba utilizado para determinar positividad de HER2 en este ensayo clave fue la inmunohistoquímica (IHC). La prueba de una minoría de los pacientes se realizó a través de hibridación fluorescente in-situ (FISH). En este ensayo, 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+, y 95% de los pacientes participantes presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positiva. Los resultados de eficacia se resumen en el cuadro a continuación:

| Parámetro | Docetaxel más trastuzumab ¹ n=92 | Docetaxel ¹ n=94 |
|--|--|----------------------------------|
| Índice de respuesta (IC 95%) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Mediana de duración de respuesta (meses) (IC 95%) | 11,4 (9,2-15,0) | 5,1 (4,4-6,2) |
| Mediana de TAP (meses) (IC 95%) | 10,6 (7,6-12,9) | 5,7 (5,0-6,5) |
| Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%) | 30,5 ² (26,8-ne) | 22,1 ² (17,6-28,9) |

TAP= tiempo hasta la progresión; “ne” indica que no pudo ser estimado, o que aún no se ha alcanzado.

¹ Juego completo de análisis (intención de tratar)

² Mediana de supervivencia estimada

Docetaxel en combinación con capecitabina

Los datos de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico de fase III apoyó el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica, incluyendo una antraciclina. En este ensayo, 255 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con docetaxel (75 mg/m² como una perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguida de un período de descanso de 1 semana). 256 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con docetaxel solo (100 mg/m² como perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia fue superior en el grupo con la combinación de docetaxel + capecitabina (p=0,0126). La mediana de supervivencia fue 442 días (docetaxel + capecitabina) vs. 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetivos totales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron 41,6% (docetaxel + capecitabina) vs. 29,7% (docetaxel solo); p = 0.0058. El tiempo hasta la enfermedad progresiva fue superior en el grupo con la combinación de docetaxel + capecitabina (p<0.0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (docetaxel + capecitabina) vs. 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón de célula no pequeña

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio de fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo a progresión (12,3 semanas versus 7 semanas) y supervivencia total fueron significativamente más prolongados para docetaxel 75 mg/m² en comparación con el Mejor Tratamiento de Soporte. El índice de supervivencia a 1 año también fue significativamente más prolongado en docetaxel (40%) versus el MTP (16%). Se observó un menor uso de analgésicos morfínicos (p<0,01), analgésicos no morfínicos (p<0,01), otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p=0,06) y radioterapia (p<0,01) en pacientes tratados con docetaxel 75 mg/m² en comparación con los que recibieron el MTP. El índice de respuesta total fue 6,8% en los pacientes evaluables, y la mediana de duración de respuesta fue 26,1 semanas.

Docetaxel en combinación con agentes de platino en pacientes nunca antes tratados con quimioterapia

En un ensayo de Fase III, 1218 pacientes con NSCLC etapa IIIB o IV no extirpable, con KPS de 70% o superior, y nunca antes habían recibido quimioterapia para esta condición, se aleatorizaron para recibir docetaxel (T) 75 mg/m² como una perfusión de 1 hora inmediatamente seguida de cisplatino (Cis) 75 mg/m² durante 30-60 minutos cada 3 semanas, docetaxel 75 mg/m² como una perfusión de 1 hora en combinación con carboplatino (AUC 6 mg/ml•min) durante 30-60 minutos cada 3 semanas, o vinorelbina (V) 25 mg/m² administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22 seguida de cisplatino 100 mg/m² administrado el día 1 de los ciclos, repetido cada 4 semanas.

Los datos de supervivencia, la mediana de tiempo de progresión y los índices de respuesta para los dos grupos se detallan en el cuadro a continuación:

| | TCis n=408 | VCis N=404 | Análisis estadístico |
|--|---------------|---------------|---|
| Supervivencia total (Punto final primario): | | | |
| Median Survival (months) | 11,3 | 10,1 | Tasa de riesgo: 1,122 [IC 97,2% : 0,937; 1,342]* |
| Supervivencia a 1 año (%) | 46 | 41 | Diferencia de tratamiento: 5,4% [IC 95% : -1,1; 12,0] |
| Supervivencia a 2 años (%) | 21 | 14 | Diferencia de tratamiento: 6,2% [IC 95% : 0,2; 12,3] |
| Mediana de tiempo de progresión (semanas): | 22,0 | 23,0 | Tasa de riesgo: 1,032 [IC 95% : 0,876; 1,216] |
| Índice de respuesta total (%): | 31,6 | 24,5 | Diferencia de tratamiento: (%): 7,1% [IC 95% : 0,7; 13,5] |

*Corregido para comparaciones múltiples y ajustadas para factores de estratificación (etapa de enfermedad y región de tratamiento), basado en la población de pacientes evaluables.

Los puntos finales secundarios incluyeron cambio en el dolor, clasificación global de calidad de vida mediante EuroQoL-5D, Escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón, y cambios en el estado funcional de Karnofsky (KPS). Los resultados de estos puntos finales apoyaron los resultados de los puntos finales primarios.

Para la combinación de docetaxel/carboplatino no pudo comprobarse una eficacia equivalente ni no inferior en comparación con la combinación de tratamiento de referencia VCis.

Cáncer de próstata

La seguridad y eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormona refractario se evaluó en un ensayo multicéntrico aleatorizado de Fase III. Un total de 1006 pacientes con KPS 60 se aleatorizaron entre los siguientes grupos de tratamiento:

- docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas durante 10 ciclos.
- docetaxel 30 mg/m² administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas en un ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
- Mitoxantrona 12 mg/m² cada 3 semanas durante 10 ciclos.

Los 3 regímenes se administraron en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día, continuamente.

Los pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas demostraron una supervivencia total significativamente más prolongada en comparación con los tratados con mitoxantrona. El aumento en la supervivencia visto en el grupo con docetaxel semanal no fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo de control con mitoxantrona. Los puntos finales de eficacia para los grupos con docetaxel en comparación con el grupo de control se resumen en el cuadro a continuación:

| Punto final | Docetaxel cada 3 semanas | Docetaxel cada semanas | Mitoxantrona cada 3 semanas |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Cantidad de pacientes | 335 | 334 | 337 |
| Mediana de supervivencia (meses) | 18,9 (17,0-21,2) | 17,4 (15,7-19,0) | 16,5 (14,4-18,6) |
| IC 95% | 0,761 | 0,912 | -- |
| Tasa de riesgo | (0,619-0,936) | (0,747-1,113) | -- |
| IC 95% | 0,0094 | 0,3624 | -- |
| valor p† * | | | |
| Cantidad de pacientes | 291 | 282 | 300 |
| Índice de respuesta de PSA** (%) | 45,4 (39,5-51,3) | 47,9 (41,9-53,9) | 31,7 (26,4-37,3) |
| IC 95% | 0.0005 | < 0.0001 | -- |
| valor p* | | | |
| Cantidad de pacientes | 153 | 154 | 157 |
| Índice de respuesta de dolor (%) | 34,6 (27,1-42,7) | 31,2 (24,0-39,1) | 21,7 (15,5-28,9) |
| IC 95% | 0.0107 | 0.0798 | -- |
| valor p* | | | |
| Cantidad de pacientes | 141 | 134 | 137 |
| Índice de respuesta de tumor (%) | 12,1 (7,2-18,6) | 8,2 (4,2-14,2) | 6,6 (3,0-12,1) |
| IC 95% | 0,1112 | 0,5853 | -- |
| valor p* | | | |

† Test log rank estratificado

*Umbral de la significancia estadística = 0,0175

**PSA: Antígeno próstata-específico

Dado el hecho de que docetaxel semanal presentó un perfil de seguridad ligeramente superior al de docetaxel cada 3 semanas, es posible que ciertos pacientes se beneficien del tratamiento con docetaxel semanal.

No se observó diferencia estadística entre los grupos de tratamiento en cuanto a la Calidad de Vida Global.

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Un total de 445 pacientes con KPS>70 recibieron docetaxel (T) (75 mg/m² el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días) o cisplatino (100 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por día durante 5 días). La longitud de un ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el grupo TCF y 4 semanas para el grupo CF. La mediana de número de ciclos administrados por paciente fue 6 (con un intervalo de 1-16) para el grupo TCF en comparación con 4 (con un intervalo de 1-12) para el grupo CF. El tiempo hasta la progresión (TAP) fue el punto final primario. La reducción de riesgo de progresión fue 32,1% y estuvo asociada con un TAP significativamente más prolongado (p=0,0004) a favor del grupo TCF. La supervivencia total también fue significativamente más prolongada (p=0,0201) en favor del grupo TCF, con una reducción del riesgo de mortalidad de 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en el cuadro siguiente:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

| Punto final | TCF n=221 | CF N=224 |
|--|----------------------------------|--------------------|
| Mediana de TAP (meses) (IC 95%) | 5,6 (4,86-5,91) | 3,7 (3,45-4,47) |
| Tasa de riesgo (IC 95%) *valor p | 1,473 (1,189-1,825) 0,0004 | |
| Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%) | 9,2 (8,38-10,58) | 8,6 (7,16-9,46) |
| Estimación a 2 años (%) | 18,4 | 8,8 |
| Tasa de riesgo (IC 95%) *valor p | 1,293 (1,041-1,606) 0,0201 | |
| Índice de respuesta total (CR+PR)(%) valor p | 36,7 0,0106 | 25,4 |
| Enfermedad progresiva como mejor respuesta total (%) | 16,7 | 25,9 |

*Test log rank no estratificado

El análisis de subgrupos por edad, sexo, y raza constantemente favoreció al grupo TCF en comparación con el CF.

Un análisis de actualización de supervivencia efectuado con una mediana de tiempo de seguimiento de 41,6 meses ya no demostró una diferencia estadística significativa, si bien siempre en favor del régimen TCF, y demostró que el beneficio de TCF respecto de CF se observa claramente entre 18 y 30 meses de seguimiento.

En general, los resultados de calidad de vida (CdV) y de beneficio clínico constantemente indican mejoras a favor del grupo TCF. Los pacientes tratados con TCF presentaron un tiempo más prolongado a un deterioro definitivo de 5% en el estado global de salud en el cuestionario QLQ-C30 ($p=0,0121$) y un tiempo más prolongado al empeoramiento definitivo en el estado funcional de Karnofsky ($p=0,0088$) en comparación con los pacientes tratados con CF.

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La eficacia y seguridad de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de célula escamosa de cabeza y cuello (SCCHN) se evaluó en un ensayo aleatorizado, a etiqueta abierta, multicéntrico de fase III (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con SCCHN localmente avanzado e inoperable, y estado funcional de la OMS 0 ó 1, recibieron docetaxel 75 mg/m^2 seguido de cisplatino 75 mg/m^2 , seguido de 5-fluorouracilo 750 mg/m^2 por día como perfusión continua durante 5 días (TPF) o cisplatino 100 mg/m^2 seguido de 5-fluorouracilo 1000 mg/m^2 (PF) por día durante 5 días. Estos regímenes se administraron cada tres semanas durante 4 ciclos en caso de observarse por lo menos una respuesta menor (reducción 25 % en el tamaño del tumor medido bidimensionalmente) tras 2 ciclos. Al finalizar la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7 semanas, los pacientes cuya

enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) de conformidad con las directivas institucionales, durante 7 semanas. Se administró terapia locorregional con radiación con una fracción convencional (1,8 Gy-2,0 Gy una vez al día, 5 días por semana para una dosis total de 66 a 70 Gy), o mediante regímenes de radioterapia acelerados/hiperfraccionados (dos veces al día, con un intervalo mínimo de interfacción de 6 horas, 5 días por semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los programas hiperfraccionados. Se permitió la extirpación quirúrgica tras la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del grupo TPF recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg oral dos veces al día durante 10 días comenzando a partir del 5 de cada ciclo, o equivalente. El punto final primario en este estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente más prolongada en el grupo TPF en comparación con el grupo PF, $p=0,0042$ (mediana de SLP: 11,4 vs. 8,3 meses respectivamente) con una mediana total de tiempo de seguimiento de 33,7 meses. La mediana de supervivencia total también fue significativamente más prolongada en favor del grupo TPF en comparación con el grupo PF (mediana de SY: 18,6 vs. 14,5 meses respectivamente) con una reducción del 28% en el riesgo de mortalidad, $p=0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en el cuadro a continuación:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado e inoperable (Análisis de intención de tratar)

| Punto final | Docetaxel+ Cis+5-FU n=177 | Cis+5-FU n=181 |
|--|--|------------------------------|
| Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%) | 11,4 (10,1-14,0) | 8,3 (7,4-9,1) |
| Tasa de riesgo ajustada (IC 95%) *valor p | 0,70 (0,55-0,89) 0,0042 | |
| Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%) | 18,6 (15,7-24,0) | 14,5 (11,6-18,7) |
| Tasa de riesgo (IC 95%) **valor p | 0,72 (0,56-0,93) 0,0128 | |
| Mejor respuesta total a la quimioterapia(%) (IC 95%) | 67,8 (60,4-74,6) | 53,6 (46,0-61,0) |
| ***valor-p | 0,006 | |
| Mejor respuesta total al tratamiento del estudio[quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%) | 72,3 (65,1-78,8) | 58,6 (51,0-65,8) |
| ***valor p | 0,006 | |
| Mediana de duración de respuesta a quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%) | n=128 15,7 (13,4-24,6) | n=106 11,7 (10,2-17,4) |
| Tasa de riesgo (IC 95%) **valor p | 0,72 (0,52-0,99) 0,0457 | |

Una tasa de riesgo menor de 1 favorece a docetaxel+cisplatino+5-FU

*Modelo Cox (ajuste para el lugar del tumor primario, estadios clínicos T N y PS/WHO)

**Test Logrank

***Test Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

Los pacientes tratados con TPF experimentaron un deterioro significativamente inferior en la puntuación de salud global en comparación con los tratados con PF ($p=0,01$, utilizando la escala EORTC QLQ-C30).

Parámetros de beneficio clínico

Las subescalas de la escala de estado funcional para cabeza y cuello (PSS-HN) diseñadas para medir la comprensibilidad del habla, la capacidad de comer en público, y la normalidad de la dieta, estuvieron significativamente en favor de TPF en comparación con PF.

La mediana de tiempo al primer deterioro en el estado funcional de la OMS fue significativamente más prolongada en el grupo TPF en comparación con el PF. La puntuación de intensidad de dolor mejoró durante el tratamiento en ambos grupos, lo cual evidencia una adecuada gestión del dolor.

• Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX324)

La eficacia y seguridad de docetaxel en el tratamiento de inducción de los pacientes con carcinoma de célula escamosa localmente avanzado de cabeza y cuello (SCCHN) se evaluó en un ensayo aleatorizado, a etiqueta abierta, multicéntrico de fase III

(TAX324). En este estudio, 501 pacientes, con SCCHN localmente avanzado, y estado funcional de la OMS de 0 ó 1, se aleatorizaron entre dos grupos de tratamiento.

La población del estudio incluyó pacientes con enfermedad técnicamente inextirpable, pacientes con baja probabilidad de cura quirúrgica, y pacientes que intentaban la conservación de los órganos. La evaluación de eficacia y seguridad sólo consideró los puntos finales de supervivencia, sin considerar formalmente el éxito de la conservación de órganos. Los pacientes del grupo con docetaxel recibieron docetaxel (T) 75 mg/m² por perfusión intravenosa el día 1, seguido de cisplatino (P) 100 mg/m² administrado como una perfusión intravenosa de 30 minutos a 3 horas, seguido de la perfusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/día del día 1 al día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaban enfermedad progresiva debían recibir quimiorradioterapia (CRT) según el protocolo (TPF/CRT). Los pacientes en el grupo de comparación recibieron cisplatino (P) 100 mg/m² como perfusión intravenosa de 30 minutos a 3 horas el día 1, seguido de la perfusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (F) 1000 mg/m²/día del día 1 al día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaban enfermedad progresiva debían recibir quimiorradioterapia (CRT) según el protocolo (TPF/CRT). Los pacientes de ambos grupos de tratamientos debían recibir 7 semanas de CRT tras la quimioterapia de inducción con un intervalo mínimo de 3 semanas y a no más de 8 semanas del inicio del último ciclo (día 22 al día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) semanalmente como perfusión intravenosa de una hora por un máximo de 7 dosis. La radiación se aplicó mediante equipo de megavoltaje con fraccionamiento una vez al día (2 G y por día, 5 días por semana durante 7 semanas, por una dosis total de 70-72 Gy). Podía considerarse la cirugía en el lugar primario de la enfermedad y/o el cuello en cualquier momento una vez completada la quimiorradioterapia (CRT). Todos los pacientes en el grupo del estudio con docetaxel recibieron antibióticos profilácticos. El punto final de eficacia primaria en este estudio, la supervivencia total (ST), fue significativamente más prolongada (test log rank, $p = 0,0058$) con el régimen que incluía docetaxel en comparación con el PF (mediana de ST: 70,6 versus 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de mortalidad en comparación con PF (tasa de riesgo (TR) = 0,70, intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,54-0,90) con una mediana total de tiempo de seguimiento de 41,9 meses. El punto final secundario, la SLP, demostró una reducción del 29% en el riesgo de progresión o muerte, y una mejora de 22 meses en la mediana de SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo con una TR de 0,71; IC 95% 0,56-0,90; test log rank $p = 0,004$. Los resultados de eficacia se presentan en el cuadro a continuación:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes SCCHN localmente avanzado (Análisis de intención de tratar)

| Punto final | Docetaxel + Cis + 5-FU | Cis + 5-FU |
|--|--------------------------------|-----------------------|
| | n = 255 | n = 246 |
| Media supervivencia total (meses) (IC 95%) | 70,6 (49,0-NA) | 30,1 (20,9-51,5) |
| Tasa de riesgo: (IC 95%) *valor p | 0,70 (0,54-0,90) 0,0058 | |
| Mediana de SLP (meses) (IC 95%) | 35,5 (19,3-NA) | 13,1 (10,6 – 20,2) |
| Tasa de riesgo: (IC 95%) **valor p | 0,71 (0,56 – 0,90) 0,004 | |
| Mejor respuesta total (CR + PR) a la quimioterapia (%) (IC 95%) ***valor p 0,070 | 71,8 (65,8-77,2) | 64,2 (57,9-70,2) |
| | 0,070 | |
| Mejor respuesta total (CR + PR) al tratamiento del estudio [quimioterapia +/- quimiorradioterapia] (%) (IC 95%) ***valor p | 76,5 (70,8-81,5) | 71,5 (65,5-77,1) |
| | 0,209 | |

Una tasa de riesgo menor de 1 favorece a docetaxel + cisplatino + fluorouracilo

*Test log rank no ajustado

** Test log rank no ajustado, no ajustado para comparaciones múltiples

***Test de Chi cuadrado, no ajustada para comparaciones múltiples

NA = no aplica

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de estudios con Docetaxel Hospira 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión en todos los subgrupos de población pediátrica para cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se ha evaluado la farmacocinética de docetaxel en pacientes de cáncer tras la administración de 20-115 mg/m² en estudios de Fase I. El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y congruente con un modelo farmacocinético de tres compartimientos con semividas para las fases α , β , y γ de 4 minutos, 36 minutos y 11,1 horas, respectivamente. La fase tardía se debe, en parte, al relativamente bajo eflujo de docetaxel del compartimiento periférico.

Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² como una perfusión de una hora se obtuvo un nivel pico medio en el plasma de 3,7 µg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 h.µg/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución estacionario fueron 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación entre individuos del aclaramiento corporal total fue de aproximadamente 50%. Docetaxel se une en más de un 95% a las proteínas del plasma.

Eliminación

Un estudio de ¹⁴C-docetaxel se llevó a cabo en tres pacientes de cáncer. Docetaxel fue eliminado tanto en la orina como en las heces tras el metabolismo oxidativo del grupo tercbutylester mediado por el citocromo P450, dentro de un período de siete días. La excreción urinaria y fecal representó alrededor de 6% y 75%, respectivamente, de la radiactividad administrada. Alrededor del 80% de la radioactividad recuperada en las heces se excreta durante las primeras 48 horas como un metabolito inactivo primario, 3 metabolitos inactivos secundarios, y muy bajas cantidades de fármaco inalterado.

Poblaciones especiales

Sexo y edad

Se efectuó el análisis farmacocinético de una población con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo se aproximaban mucho a los estimados a partir de los estudios de Fase I. La farmacocinética de docetaxel no fue alterada por la edad o el sexo del paciente.

Insuficiencia hepática

En una pequeña cantidad de pacientes (n=23) con datos de química clínica sugestivos de insuficiencia hepática de leve a moderada (ALT, AST 1,5 veces el LSGN asociado con fosfatasa alcalina 2,5 veces el LSGN), el aclaramiento total se redujo en un 27% de promedio (ver sección 4.2).

Retención de líquidos

El aclaramiento de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquido de leve a moderada, pero no hay datos disponibles en pacientes con grave retención de líquido.

Terapia en combinación

Doxorubicina

Usado en combinación, docetaxel no afecta el aclaramiento de doxorubicina ni los niveles de doxorubicinol (un metabolito de la doxorubicina) en el plasma. La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no fue afectada por su coadministración.

Capecitabina

Un estudio de Fase I para evaluar el efecto de capecitabina en la farmacocinética de docetaxel y viceversa demostró que capecitabina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y AUC) y que docetaxel no tiene ningún efecto en la farmacocinética de un metabolito principal de capecitabina 5'-DFUR.

Cisplatino

El aclaramiento de docetaxel en la terapia combinada con cisplatino fue similar al observado tras la monoterapia. El perfil farmacocinético de cisplatino administrado poco después de la perfusión de docetaxel es similar al observado con cisplatino solo.

Cisplatino y 5-Fluorouracilo

La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no tuvo efecto en la farmacocinética de cada fármaco individual.

Prednisona y Dexametasona

El efecto de prednisona en la farmacocinética de docetaxel administrado con premedicación estándar de dexametasona se estudió en 42 pacientes.

Prednisona

No se observó que prednisona tuviera efecto alguno en la farmacocinética de docetaxel.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Se ha demostrado que docetaxel es embrio y fetotóxico en conejos y ratas, y que reduce la fertilidad en ratas.

Se ha demostrado que docetaxel es mutagénico *in vitro* en la prueba de aberración de cromosoma y micronúcleo en las células CHO-K1, y en la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratón. No obstante, no indujo mutagenicidad en el test de Ames ni en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son congruentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico (anhidro)
Etanol anhidro
Macrogol 300
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los indicados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 36 meses

Tras la dilución:

Tras la dilución en cloruro de sodio al 0,9% o glucosa al 5%, se ha demostrado su estabilidad química y física en uso durante 4 horas cuando se lo conserva a menos de 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la preparación para perfusión debe usarse de inmediato. De no ser así, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben exceder las 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C, salvo cuando la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, consultar la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2 ml, 8 ml ó 16 ml en un vial (de vidrio transparente tipo I con o sin envoltorio adicional de ONCO-TAIN®) con tapón elastomérico de clorobutil y sello de aluminio con tapa plástica flip-off.

Tamaño del envase: 1 x 2 ml, 1 x 8 ml ó 1x 16 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel Hospira es un agente antineoplásico, y al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones durante la manipulación y preparación de soluciones de Docetaxel Hospira.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para la manipulación segura y eliminación de agentes antineoplásicos

Preparación

Deben consultarse las directivas locales para su segura preparación y manipulación.

Sólo personal debidamente capacitado en la segura manipulación de agentes citotóxicos pueden preparar y manipular estas preparaciones. El personal embarazado no debe manejar agentes citotóxicos.

Todo el personal dedicado a la manipulación de agentes citotóxicos debe estar adecuadamente protegido mediante equipo de protección personal, incluyendo guantes de protección desechables, máscaras para los ojos, y batas de mangas largas. La preparación y manipulación de las soluciones debe llevarse a cabo en un área designada para tal fin.

Contaminación:

En el caso de contacto con la piel, lavar exhaustivamente con agua y jabón el área afectada, cuidando de no ocasionar abrasiones en la piel. Puede usarse una crema suave para tratar el ardor transitorio en la piel. En el caso de contacto con los ojos, irrigar con gran cantidad de agua o cloruro de sodio al 0,9%. Procurar asesoramiento médico.

En el caso de derrame, personal capacitado, con el equipo de protección personal apropiado, deberá eliminar la máxima cantidad de material mediante el uso de un equipo para derrame de fármaco citotóxico, o materiales absorbentes designados. El área deberá lavarse con copiosas cantidades de agua. Todos los materiales de limpieza contaminados deberán eliminarse de la forma descrita a continuación.

Eliminación:

Todos los materiales de residuo contaminados (incluyendo elementos punzantes o cortantes, envases, materiales absorbentes, soluciones no utilizadas, etc.) deben colocarse en bolsas de residuos o contenedores de residuos rígidos, impermeables, etiquetados y sellados, e incinerarse de conformidad con los procedimientos locales para la destrucción de residuos peligrosos.

Instrucciones de preparación:

Consultar la sección 6.3; Vida útil.

Inspeccionar visualmente previo al uso. Sólo usar las soluciones transparentes sin partículas visibles. **Debe diluirse antes de su uso.**

El contacto de Docetaxel Hospira con equipos plastificados o productos sanitarios de PVC empleados para preparar soluciones para perfusión no está recomendado. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que puede formarse por lixiviación de las bolsas o de los equipos de perfusión de PVC, Docetaxel Hospira debe conservarse en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y debe ser administrado a través de líneas de administración de polietileno.

Inyectar el volumen requerido en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml que contenga:

- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%)
- Glucosa 50 mg/ml (5%)

Si se precisa una dosis de docetaxel superior a los 200 mg, utilizar un mayor volumen de vehículo de perfusión, de modo tal de no exceder una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Compatibilidad: No se recomienda mezclar docetaxel con otros fármacos.

Administración: Para las instrucciones de administración consultar la Sección 4.2.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avenida de Europa 20B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.799

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018