

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Taxespira[®]
Docetaxel
Solución Inyectable
20 mg/2 mL; 80 mg/ 8 mL

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Taxespira

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Docetaxel

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable

Cada frasco ampula de 2 mL contiene:

| | |
|--------------------------|-------|
| <i>Docetaxel anhidro</i> | 20 mg |
| Vehículo cbp | 2 mL |

Cada frasco ampula de 8 mL contiene

| | |
|--------------------------|-------|
| <i>Docetaxel anhidro</i> | 80 mg |
| Vehículo cbp | 8 mL |

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La inyección concentrada de docetaxel está indicada para:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Como monoterapia, docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico cuya quimioterapia previa fracasó. Esta última debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con capecitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de que fracasó la quimioterapia previa conteniendo antraciclina.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con trastuzumab está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Tratamiento adyuvante de cáncer de mama

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con doxorubicina y ciclofosfamida está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama y ganglio positivo.

El tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida seguido de la combinación de la inyección concentrada de docetaxel con trastuzumab (AC-TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con carboplatino y trastuzumab (TCH) está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con ciclofosfamida está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con un tumor primario ≥ 1 cm y < 7 cm.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El tratamiento de paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico incluyendo aquellos cuya quimioterapia basada en platino fracasó.

Cáncer ovárico

Tratamiento del carcinoma metastásico del ovario después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuente.

Cáncer de próstata

Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos (hormonorefractario).

Cáncer de cabeza y cuello

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicada como tratamiento de inducción previo a la quimiorradioterapia, para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (SCCHN por sus siglas en inglés), quienes tienen poca probabilidad de curación quirúrgica, requieren preservación de órganos o donde el tumor es técnicamente no resecable.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Clase

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa promoviendo el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables e inhibiendo su desensamblaje, lo cual origina una marcada disminución de la tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

Sitio y modo de acción

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

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción

La inyección concentrada de docetaxel se administra por medio de infusión intravenosa. Por definición, la absorción se completa al final de la infusión.

La farmacocinética de docetaxel ha sido evaluada en estudios fase I en pacientes con cáncer después de la administración de 20-115 mg/m². El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y concuerda con un modelo farmacocinético de tres compartimentos con vidas medias para las fases alfa, beta y gamma de 4 minutos, 36 minutos y 11.1 horas, respectivamente.

Distribución

El rápido descenso inicial representa la distribución hacia los compartimentos periféricos y la fase tardía se debe, en parte, a un flujo lento de docetaxel desde el compartimento periférico. Después de la administración de una dosis de 100 mg/m² administrada en infusión durante una hora, se obtuvo un nivel máximo en plasma de 3.7 µg/mL con un área bajo la curva (ABC) correspondiente de 4.6 h/µg/mL. Los valores promedio para la depuración total del organismo y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 L/h/m² y 113 L, respectivamente. La variación entre individuos en la depuración corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%. La dexametasona no afectó la unión a proteínas de docetaxel.

Metabolismo y excreción

Se realizó un estudio con docetaxel-C14 en tres pacientes con cáncer. Docetaxel se eliminó tanto en la orina como en las heces después del metabolismo oxidativo del grupo del éster tert-butílico; mediado por el citocromo P450 en siete días, la excreción urinaria y fecal contabilizaron aproximadamente 6 y 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. Aproximadamente 80% de la radioactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas como un metabolito inactivo principal y tres metabolitos menores, así como cantidades muy bajas del medicamento inalterado.

Población especial:

Edad y sexo

Se realizó un análisis farmacocinético de la población con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo fueron muy cercanos a los estimados en los estudios fase I. La farmacocinética de docetaxel no se alteró con la edad o el sexo del paciente.

Deterioro Hepático

En un pequeño número de pacientes (n = 23) con datos químicos clínicos que sugieren un deterioro leve a moderado de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] ≥1.5 veces el límite superior normal [LSN], asociados con fosfatasa alcalina ≥2.5 veces el LSN), la eliminación total disminuyó en un 27% en promedio (ver DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN).

Retención de líquidos

La eliminación de docetaxel no se modificó en pacientes con retención leve o moderada de líquidos. No existen datos disponibles de pacientes con retención severa de líquidos.

Terapia de combinación

Doxorrubicina

Cuando se administra en combinación, docetaxel no influye en la depuración de doxorrubicina y los niveles plasmáticos de doxorrubicinol (un metabolito de la doxorrubicina). La farmacocinética de docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida no se vio influenciada por su administración de forma simultánea.

Prednisona y Dexametasona

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

Prednisona

No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética del docetaxel

Capecitabina

Los estudios fase I que evalúan el efecto de la capecitabina en la farmacocinética de docetaxel y el efecto de docetaxel en la farmacocinética de la capecitabina no mostraron efectos de la capecitabina en la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y ABC) ni efectos de docetaxel en la farmacocinética del metabolito principal de la capecitabina 5'DFUR.

Cisplatino

El aclaramiento de docetaxel en terapia combinada con cisplatino o carboplatino fue similar al observado después de 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 fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no influyó en la farmacocinética individual de cada medicamento.

Propiedades Farmacodinámicas.

Datos preclínicos

Se encontró que docetaxel es citotóxico *in vitro* contra varias líneas celulares tumorales murinas y humanas, y contra células tumorales humanas recién extirpadas en estudios clonogénicos. docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de residencia celular. Además, se encontró que docetaxel es activo en algunas, aunque no todas, líneas celulares, sobreexpresando la glucoproteína P, la cual se codifica por el gen de resistencia a múltiples fármacos. *In vivo*, docetaxel es independiente del esquema de aplicación y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental contra los tumores murinos avanzados y tumores humanos injertados.

Eficacia y seguridad clínicas

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida: tratamiento adyuvante

Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos (TAX 316 “ Estudio realizado en la molécula innovadora”)

Los datos de un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico, respaldan el consumo de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos y KPS $\geq 80\%$, de entre 18 y 70 años de edad. Después de la estratificación conforme a la cantidad de ganglios linfáticos positivos (de 1 a 3, 4 ó +), se aleatorizó a 1491 pacientes para recibir docetaxel 75 mg/m^2 administrado 1 hora después de doxorrubicina 50 mg/m^2 y ciclofosfamida 500 mg/m^2 (grupo de TAC), o doxorrubicina 50 mg/m^2 seguida por fluorouracilo 500 mg/m^2 y ciclofosfamida 500 mg/m^2 (grupo de FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Se administró docetaxel como infusión de 1 hora. Los demás medicamentos se administraron como bolo intravenoso en el día uno. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a pacientes que presentaron neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). A los pacientes del grupo de TAC se les administró profilaxis antibiótica con ciprofloxacina 500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días a partir del día 5 de cada ciclo, o su equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, se administró tamoxifeno 20 mg diarios durante hasta 5 años a los pacientes con receptores de estrógeno y/o progesterona positiva. El tratamiento de radiación adyuvante se prescribió de acuerdo a las directrices existentes en las instituciones participantes y se entregó a un 69% de los pacientes que recibieron TAC y a un 72% de los pacientes que recibieron FAC. Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. El primer análisis intermedio se planificó 3 años después de la fecha en que se completó la mitad de la inscripción del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de registrar 400 eventos de DFS en general, que condujeron a un seguimiento mediano de hasta 55 meses. El análisis final se llevó a cabo cuando todos los pacientes habían alcanzado la visita de seguimiento a 10 años (a menos que hubieran tenido un evento de DFS o hubieran abandonado antes el seguimiento). La supervivencia sin enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) fue el criterio primario de valoración de la eficacia y la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) fue el criterio secundario de valoración de la eficacia.

Se llevó a cabo un análisis final con el seguimiento mediano real de 96 meses. Se demostró una supervivencia sin enfermedad significativamente mayor del grupo de TAC en comparación con el grupo de FAC. La incidencia de recaídas a los 10 años se redujo en los pacientes que recibieron TAC en comparación con aquellos que recibieron FAC (39% en comparación con 45%, respectivamente); es decir, una reducción del riesgo absoluto del 6% ($p = 0.0043$). La supervivencia global a los 10 años también aumentó significativamente con TAC en comparación con FAC (76% en comparación con 69%, respectivamente); es decir, una reducción absoluta del riesgo de muerte de un 7% ($p = 0.002$). Debido a que el beneficio observado en pacientes con más de 4 ganglios no tuvo una importancia estadística en DFS y OS, la relación de riesgo/beneficio positivo de TAC en pacientes con más de 4 ganglios no se demostró plenamente en el análisis final.

En general, los resultados del estudio demuestran una relación de riesgo-beneficio positiva para TAC en comparación con FAC.

Se analizaron los subconjuntos de pacientes tratados con TAC conforme a los principales factores de pronóstico definidos prospectivamente:

Tabla 1: Supervivencia libre y global de pacientes tratados con TAC

| | | Supervivencia libre de enfermedad | | | Supervivencia global | | |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------|--------|----------------------|------------|--------|
| Subconjunto de pacientes | Cantidad de pacientes | Indice de riesgos * | IC del 95% | p = | Indice de riesgos * | IC del 95% | p = |
| N.º de ganglios positivos | | | | | | | |
| General | 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+ | 278 | 0.87 | 0.70-1.09 | 0.2290 | 0.87 | 0.67-1.12 | 0.2746 |

*un índice de riesgos de menos de 1 indica que TAC está asociado a una supervivencia sin enfermedad y una supervivencia global más prolongadas en comparación con FAC

Docetaxel como agente único

Se realizaron dos estudios comparativos aleatorizados de fase III, en los que se incluyeron un total de 392 pacientes con cáncer de mama metastásico que fallaron a antraciclina o 326 que fallaron fracaso al alquilante, con docetaxel en la dosis y régimen recomendados de 100 mg/m² cada 3 semanas.

En los pacientes con fracaso al alquilante, docetaxel se comparó con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas). Sin afectar el tiempo de supervivencia global (docetaxel 15 meses en comparación con doxorubicina 14 meses, $p = 0.38$) o el tiempo hasta la progresión (docetaxel 27 semanas en comparación con doxorubicina 23 semanas, $p = 0.54$), docetaxel aumentó la tasa de respuesta (52% en comparación con 37%, $p = 0.01$) y redujo el tiempo hasta la respuesta (12 semanas en comparación con 23 semanas, $p = 0.007$). Tres pacientes que recibían docetaxel (2%) suspendieron el tratamiento debido a retención de líquidos, mientras que 15 pacientes que recibían doxorubicina (9%) suspendieron el tratamiento debido a toxicidad cardíaca (tres casos de insuficiencia cardíaca congestiva mortal).

En pacientes que fallaron a 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 la tasa de respuesta (33% en comparación con 12%, $p < 0.0001$), y prolongó el tiempo hasta la progresión (19 semanas en comparación con 11 semanas, $p = 0.0004$) y la supervivencia global (11 meses en comparación con 9 meses, $p = 0.01$).

Durante estos dos estudios de fase III, el perfil de seguridad de docetaxel fue coherente con el perfil de seguridad observado en los estudios de fase II.

Se llevó a cabo un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto para comparar la monoterapia con docetaxel y paclitaxel en el tratamiento de cáncer de mama avanzado en pacientes cuya terapia anterior debería haber incluido antraciclina. En total, se aleatorizó a 449 pacientes para recibir monoterapia con docetaxel 100 mg/m² como infusión de 1 hora o paclitaxel 175 mg/m² como infusión de 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

Sin afectar el criterio primario de valoración, la tasa de respuesta general (32% en comparación con 25%, $p = 0.10$), docetaxel prolongó la mediana del tiempo hasta la progresión (24,6 semanas en comparación con 15,6 semanas, $p = 0.01$) y la mediana de la supervivencia (15.3 meses en comparación con 12.7 meses, $p = 0.03$).

Se observaron más eventos adversos de grado 3/4 para la monoterapia con docetaxel (55.4%) en comparación con paclitaxel (23.0%).

Docetaxel en combinación con trastuzumab

Se estudió a docetaxel en combinación con trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y quienes no habían recibido anteriormente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Se aleatorizaron a ciento ochenta y seis pacientes para recibir docetaxel (100 mg/m²) con o sin trastuzumab; el 60% de los mismos recibió quimioterapia adyuvante previa basada en antraciclina. El docetaxel más trastuzumab fue eficaz en pacientes ya sea que hubiesen recibido o no antraciclinas adyuvantes anteriormente. El método de prueba principal utilizado para determinar la positividad de HER2 en este estudio fundamental fue inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés). Se llevó a cabo una prueba a una minoría de pacientes mediante hibridación in situ con sondas fluorescentes (FISH, por sus siglas en inglés). En este estudio, el 87% de los pacientes tuvo enfermedad que fue IHC 3+, y el 95% de los pacientes que ingresó tuvo una enfermedad que fue IHC 3+ y/o FISH positiva. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 2: Eficacia del tratamiento Docetaxel más Trastuzumab versus monoterapia

| Parámetro | Docetaxel más trastuzumab ₁ n = 92 | Docetaxel ₁ n = 94 |
|---|--|----------------------------------|
| Índice de respuesta (IC del 95%) | 61% (50-71) | 34% (25-45) |
| Duración media de la respuesta (meses) (IC del 95%) | 11.4 (9.2-15.0) | 5.1 (4.4-6.2) |
| Mediana del TTP (meses) (IC del 95%) | 10.6 (7.6-12.9) | 5.7 (5.0-6.5) |
| Mediana de la Supervivencia (meses) (IC del 95%) | 30.5 ₂ (26.8-ne) | 22.1 ₂ (17.6-28.9) |

TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo calcular o que aún no se alcanzó.

₁Conjunto de análisis completo (intención de tratar)

₂Mediana de la supervivencia estimada

Docetaxel en combinación con capecitabina

Pfizer México

LLD_Mex_REACH project

Los datos de un estudio clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado respaldan la administración de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, incluida una antraciclina. En este estudio, se aleatorizó a 255 pacientes al tratamiento con docetaxel (75 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana). Se aleatorizó a 256 pacientes al tratamiento con docetaxel solo (100 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia fue superior en el grupo de combinación de docetaxel + capecitabina ($p = 0.0126$). La mediana de la supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) en comparación con 352 días (docetaxel solo). Las tasas de respuesta objetiva general en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41.6% (docetaxel + capecitabina) en comparación con el 29.7% (docetaxel solo); $p = 0.0058$. El tiempo de enfermedad progresiva fue superior en el grupo de combinación de docetaxel + capecitabina ($p < 0.0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) en comparación con 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Pacientes tratados anteriormente con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio de fase III, en pacientes tratados anteriormente, el tiempo hasta la progresión (12.3 semanas en comparación con 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente más prolongados para docetaxel en dosis de 75 mg/m² en comparación con la Mejor Asistencia Sintomática (BSC, por sus siglas en inglés). La tasa de supervivencia de 1 año también fue significativamente más prolongada en docetaxel (40%) en comparación con la BSC (16%).

Hubo menos uso de analgésico 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 en dosis de 75 mg/m² en comparación con aquellos pacientes con BSC.

La tasa de respuesta general fue del 6.8% en los pacientes evaluables, y la duración mediana de la respuesta fue de 26.1 semanas.

Cáncer de próstata

Se evaluó la seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente al tratamiento con hormonas en un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado. En total, se aleatorizaron a 1,006 pacientes con KPS ≥ 60 en 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 que recibieron docetaxel cada tres semanas demostraron una supervivencia global significativamente más prolongada en comparación con aquellos tratados con

mitoxantrona. El aumento en la supervivencia observado en el grupo de docetaxel semanal no tuvo importancia estadística en comparación con el grupo de control de mitoxantrona. Los criterios de valoración de la eficacia para los grupos con docetaxel en comparación con el grupo de control se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3: Eficacia del tratamiento con Docetaxel

| Criterio de Valoración | Docetaxel cada 3 semanas | Docetaxel cada semana | Mitoxantrona cada 3 semanas |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Cantidad de pacientes | 335 | 334 | 337 |
| Mediana de la Supervivencia (meses) | 18.9 | 17.4 | 16.5 |
| IC del 95% | (17.0-21.2) | (15.7-19.0) | (14.4-18.6) |
| Índice de riesgos | 0.761 | 0.912 | -- |
| IC del 95% | (0.619-0.936) | (0.747-1.113) | -- |
| Valor p^{\dagger} * | 0.0094 | 0.3624 | -- |
| Cantidad de pacientes | 291 | 282 | 300 |
| Tasa de respuesta del PSA (%)** | 45.4 | 47.9 | 31.7 |
| IC del 95% | (39.5-51.3) | (41.9-53.9) | (26.4-37.3) -- |
| Valor p^* | 0.0005 | <0.0001 | |
| Cantidad de pacientes | 153 | 154 | 157 |
| Tasa de respuesta al dolor (%) | 34.6 | 31.2 | 21.7 |
| IC del 95% | (27.1-42.7) | (24.0-39.1) | (15.5-28.9) |
| Valor p^* | 0.0107 | 0.0798 | -- |
| Cantidad de pacientes | 141 | 134 | 137 |
| Tasa de respuesta tumoral (%) | 12.1 | 8.2 | 6.6 |
| IC del 95% | (7.2-18.6) | (4.2-14.2) | (3.0-12.1) |
| Valor p^* | 0.1112 | 0.5853 | -- |

†Prueba de rangos logarítmicos estratificada

*Umbral para significancia estadística = 0.0175

**PSA: Antígeno Prostático Específico

Debido al hecho de que la administración de docetaxel cada semana presentó un perfil de seguridad ligeramente mejor que el docetaxel cada 3 semanas, es posible que determinados pacientes se puedan beneficiar del docetaxel cada semana.

No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento para la Calidad de Vida Global.

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX323 "Estudio realizado en la molécula innovadora")

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado (TAX323). En este estudio, se aleatorizaron a 358 pacientes con SCCHN localmente avanzado no operable y una valoración funcional de la OMS de 0 o 1 a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes

en el grupo de docetaxel recibieron docetaxel (T) 75 mg/m² seguido por cisplatino (P) 75 mg/m² seguido por 5-fluorouracilo (F) 750 mg/m² por día como una infusión continua durante 5 días. Este régimen se administraba cada tres semanas durante 4 ciclos en caso de que se observara al menos una respuesta menor (reducción del $\geq 25\%$ en el tamaño del tumor medido bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y un intervalo máximo de 7 semanas, se administró radioterapia (RT) a los pacientes cuya enfermedad no había progresado conforme a las directrices institucionales durante 7 semanas (TPF/RT). Los pacientes en el grupo de comparación recibieron cisplatino (P) 100 mg/m² seguido por 5-fluorouracilo (F) 1,000 mg/m² por día durante 5 días. Este régimen se administraba cada tres semanas durante 4 ciclos en caso de que se observara al menos una respuesta menor (reducción del $\geq 25\%$ en el tamaño del tumor medido bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y un intervalo máximo de 7 semanas, se administró radioterapia (RT) a los pacientes cuya enfermedad no había progresado conforme a las directrices institucionales durante 7 semanas (PF/RT). Se proporcionó terapia locorregional con radiación con una fracción convencional (1.8 Gy-2.0 Gy una vez al día, 5 días por semana para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o regímenes de radioterapia hiperfraccionada o acelerada (dos veces al día, con un intervalo entre fracción mínimo de 6 horas, 5 días por semana). En total, se recomendaron 70 Gy para regímenes acelerados y 74 Gy para esquemas hiperfraccionados. Se permitió la extirpación después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. A los pacientes del grupo de TPF se les administró profilaxis antibiótica con ciprofloxacina 500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días a partir del día 5 de cada ciclo, o su equivalente. El criterio primario de valoración de este estudio, supervivencia libre de progresión (PFS), fue significativamente más prolongado en el grupo de TPF en comparación con el grupo de PF, $p = 0.0042$ (PFS mediana: 11.4 en comparación con 8.3 meses, respectivamente) con una mediana de tiempo de seguimiento de 33.7 meses. La mediana de la supervivencia global también fue significativamente más prolongada a favor del grupo de TPF en comparación con el grupo de PF (OS mediana: 18.6 en comparación con 14.5 meses, respectivamente) con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, $p = 0.0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

Eficacia del docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN local avanzado no operable (Análisis de Intención de Tratar)

Tabla 5: Eficacia del docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN

| Criterio de Valoración | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177 | Cis + 5-FU n = 181 |
|---|---|-------------------------------|
| Mediana de la supervivencia libre de progresión (meses) (IC del 95%) | 11.4 (10.1-14.0) | 8.3 (7.4-9.1) |
| Índice de riesgos ajustado (IC del 95%) *Valor p | 0.70 (0.55-0.89) 0.0042 | |
| Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%) | 18.6 (15.7-24.0) | 14.5 (11.6-18.7) |
| Índice de (IC del 95%) **Valor p | 0.72 (0.56-0.93) 0.0128 | |
| Mejor respuesta general a la quimioterapia (%) | 67.8 (60.4-74.6) | 53.6 (46.0-61.0) |

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| (IC del 95%) | | |
| ***Valor <i>p</i> | 0.006 | |
| Mejor respuesta general al tratamiento del estudio [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC del 95%) | 72.3 (65.1-78.8) | 58.6 (51.0-65.8) |
| ***Valor <i>p</i> | 0,006 | |
| Mediana de la duración de la respuesta a la quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC del 95%) | n = 128 15.7 (13.4-24.6) | n = 106 11.7 (10.2-17.4) |
| Indice de riesgos (IC del 95%) | 0.72 (0.52-0.99) | |
| **Valor <i>p</i> | 0.0457 | |

Un índice de riesgos inferior a 1 favorece a docetaxel + cisplatino + 5-FU

*Modelo de Cox (ajuste para el Lugar del tumor primario, etapas clínicas T y N y PSWHO)

**Prueba de rango logarítmico

***Prueba de chi cuadrada

Parámetros sobre la calidad de vida

Los pacientes tratados con TPF presentaron un deterioro significativamente inferior de su Puntaje de salud global en comparación con aquellos tratados con PF ($p = 0.01$, mediante la escala QLQ-C30 de la EORTC).

Parámetros de beneficio clínico

La escala de valoración funcional, para las subescalas de cabeza y cuello (PSS-HN por sus siglas en inglés) diseñadas para medir la comprensión del habla, la capacidad de comer en público y la normalidad de la alimentación, se inclinó significativamente en favor de TPF en comparación con PF.

El tiempo mediano hasta el primer deterioro de la valoración funcional de la OMS fue significativamente más prolongado en el grupo de TPF en comparación con PF. El puntaje de intensidad del dolor mejoró durante el tratamiento en ambos grupos, lo que indica un manejo adecuado del dolor.

• Quimioterapia de inducción seguida por radioquimioterapia (TAX324 “*Estudio realizado en la molécula innovadora*”)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de la cabeza y el cuello (SCCHN) se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado (TAX324). En este estudio, se aleatorizaron a 501 pacientes con SCCHN local avanzado y una valoración funcional de la OMS de 0 o 1 en uno de los dos grupos. La población del estudio comprendía pacientes cuya enfermedad no permitía, técnicamente, la extirpación, pacientes con baja probabilidad de cura quirúrgica y pacientes que buscaban la preservación de órganos. La evaluación de eficacia y seguridad únicamente abordó los criterios de valoración de supervivencia y el éxito de la preservación de los órganos no se abordó formalmente. Los pacientes en el grupo de docetaxel recibieron docetaxel (T) 75 mg/m² mediante infusión intravenosa en el día 1 seguida por cisplatino (P) 100 mg/m² administrado como una infusión intravenosa de 30 minutos a tres horas seguida por infusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (F) 1,000 mg/m²/día del día 1 al día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas

durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no padecían una enfermedad progresiva recibirían radioquimioterapia (CRT, por sus siglas en inglés) conforme al protocolo (TPF/CRT). Los pacientes en el grupo de comparación recibieron cisplatino (P) 100 mg/m² como una infusión intravenosa de 30 minutos a tres horas en el día 1 seguida por la infusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (F) 1,000 mg/m²/día del día 1 al día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no padecían una enfermedad progresiva recibirían CRT conforme al protocolo (PF/CRT).

Los pacientes en ambos grupos de tratamiento recibirían CRT durante 7 semanas después de la quimioterapia de inducción con un intervalo mínimo de 3 semanas, no mayor a 8 semanas después del inicio del último ciclo (del día 22 al día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (ABC 1.5) semanalmente como una infusión intravenosa de una hora por un máximo de 7 dosis. Se proporcionó radiación con un equipo de megavoltaje mediante fraccionamiento una vez por día (2 Gy por día, 5 días por semana durante 7 semanas, en una dosis total de 70-72 Gy). Se podía considerar la cirugía en el lugar primario de la enfermedad y/o cuello en cualquier momento después de la finalización de la CRT. Todos los pacientes del grupo de estudio al que se administra docetaxel recibieron antibióticos preventivos. El criterio primario de valoración de la eficacia en este estudio, la supervivencia global (OS), fue significativamente más prolongado (prueba de rango logarítmico, $p = 0.0058$) con el régimen que contenía docetaxel en comparación con PF (mediana de la OS: 70.6 en comparación con 30.1 meses, respectivamente), con una reducción de riesgo del 30% en la mortalidad en comparación con PF (índice de riesgos (HR, por sus siglas en inglés) = 0.70, intervalo de confianza (IC) del 95% = de 0.54 a 0.90) con una mediana del tiempo de seguimiento general de 41.9 meses. El criterio de valoración secundario, la PFS, demostró una reducción de riesgo del 29% de progresión o muerte y una mejoría de 22 meses en la mediana de PFS (35.5 meses para TPF y 13.1 para PF). Esto también tuvo importancia estadística con un HR 0.71; IC del 95% de 0.56 a 0.90; prueba de rango logarítmico $p = 0.004$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 6: Eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con SCCHN localmente avanzado (Análisis de Intención de Tratamiento)

| Criterio de Valoración | Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255 | Cis + 5-FU n = 246 |
|--|---|-------------------------------|
| Mediana de la supervivencia global (meses) (IC del 95%) | 70.6 (49.0-NA) | 30.1 (20.9-51.5) |
| Índice de riesgos: (IC del 95%) *Valor p | 0,70 (0.54-0.90) 0.0058 | |
| Mediana de la PFS (meses) (IC del 95%) | 35.5 (19.3-NA) | 13.1 (10.6-20,2) |
| Índice de riesgos: (IC del 95%) **Valor p | 0.71 0.56 (0.90) 0.004 | |
| Mejor respuesta general (CR + PR) a la quimioterapia (%) (IC del 95%) ***Valor p | 71.8 (65.8-77.2) | 64.2 (57.9-70.2) |
| | 0,070 | |

| | | |
|---|---------------------|---------------------|
| Mejor respuesta general (CR + PR) al tratamiento del estudio [quimioterapia +/- quimiorradioterapia] (%) (IC del 95%) ***Valor <i>p</i> | 76.5 (70.8-81.5) | 71.5 (65.5-77.1) |
| | 0.209 | |

Un índice de riesgos inferior a 1 favorece a docetaxel + cisplatino + fluorouracilo

*prueba de rango logarítmico sin ajustar

**prueba de rango logarítmico sin ajustar, no ajustada para comparaciones múltiples

**prueba de chi cuadrada, no ajustada para comparaciones múltiples

NA-no aplicable

6. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al docetaxel o al polisorbato 80 o a cualquier excipiente.

Recuento basal de neutrófilos. < 1,500 células/mm³

Deterioro hepático severo ya que no hay datos disponibles (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES GENERALES).

Insuficiencia hepática severa.

Mujeres embarazadas o que estén lactando.

Las contraindicaciones que aplican a otros medicamentos también aplican cuando estos medicamentos se combinan con la inyección concentrada de docetaxel.

7. PRECAUCIONES GENERALES

En el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mamá, la medicación previa compuesta de un corticosteroide por vía oral, como dexametasona 16 mg por día (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días a partir de 1 día antes de la administración de docetaxel, salvo contraindicación, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos además de la severidad de reacciones de hipersensibilidad. En el caso del cáncer de próstata, la medicación previa es dexametasona 8 mg por vía oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente del docetaxel. El nivel mínimo de neutrófilos se produjo en una mediana de 7 días, pero este intervalo podría ser más breve en el caso de pacientes tratados de forma agresiva previamente. El monitoreo frecuente de los hemogramas se debe llevar a cabo en todos los pacientes a los que se administra docetaxel. Se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel cuando los neutrófilos se recuperan a un nivel $\geq 1,500$ células/mm³ (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas (ver Dosis y vía de administración).

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se observaron casos de neutropenia febril e infección neutropénica en índices menores cuando los pacientes recibían G-CSF preventivo. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF preventivo para reducir el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe monitorear de cerca a los pacientes a los que se administra TCF (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

En el caso de pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se observó neutropenia febril y/o infección neutropénica en índices menores cuando los pacientes recibían G-CSF preventivo primario. Se debe considerar G-CSF como método de prevención primario en pacientes que reciben tratamiento adyuvante con TAC para cáncer de mama para reducir el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe monitorear de cerca a los pacientes a los que se administra TAC (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, en especial durante la primera y segunda infusión. Se podrían producir reacciones de hipersensibilidad en el plazo de algunos minutos después del inicio de la infusión de docetaxel y, por lo tanto, las instalaciones deberían estar preparadas para el tratamiento de hipotensión y broncoespasmo. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores tales como rubefacción o reacciones cutáneas localizadas no requieren interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones severas, tales como hipotensión severa, broncoespasmo o erupción/eritema generalizado requieren suspensión inmediata del tratamiento con docetaxel y la terapia correspondiente. Aquellos pacientes que hubieran desarrollado reacciones de hipersensibilidad severa no deben exponerse nuevamente al docetaxel.

Reacciones cutáneas

Se ha observado eritema cutáneo localizado de las extremidades (las palmas de las manos y las plantas de los pies) con edema seguido por descamación. También se informaron casos de síntomas severos, tales como erupciones seguidas de descamación que condujeron a la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Retención de líquidos

Se debe monitorear de cerca a los pacientes con retención de líquidos severa, tales como efusión pleural, efusión pericárdica y ascitis.

Trastornos respiratorios

Se informaron síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía/neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria, y pueden estar asociados con un desenlace mortal. Se informaron casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibían radioterapia concomitante.

Si se desarrollan síntomas pulmonares nuevos o estos empeoran, se debe monitorear de cerca, investigar de inmediato y tratar de manera adecuada a los pacientes. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. La adopción temprana de medidas de asistencia sintomática puede ayudar a mejorar la afección. El beneficio de reanudar el tratamiento con docetaxel debe evaluarse cuidadosamente.

Pacientes con deterioro hepático

En el caso de los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² como agente único con niveles de transaminasa sérica (ALT y/o AST) superiores a 1.5 veces el LSN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina sérica superior a 2.5 el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas, tales como muerte por toxicidad, incluidas septicemia y hemorragia gastrointestinal que podrían ser mortales, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por lo tanto, la dosis recomendada de docetaxel en pacientes con pruebas de función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) elevadas es de 75 mg/m², y las LFT se deben medir en el periodo inicial y antes de cada ciclo (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En el caso de los pacientes con niveles de bilirrubina sérica >LSN y/o ALT y AST >3.5 veces el LSN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar reducción de dosis y no se debe administrar docetaxel salvo indicación contraria.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, el estudio clínico fundamental excluía a pacientes con ALT y/o AST >1.5 veces el LSN asociado con fosfatasa alcalina >2.5 veces el LSN y bilirrubina >1 vez el LSN; para estos pacientes, no se puede recomendar reducciones de dosis y no se debe administrar docetaxel salvo indicación contraria. No hay datos disponibles de pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en combinación en las otras indicaciones.

Sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica severa requiere la reducción de la dosis (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Toxicidad cardíaca

Se ha observado insuficiencia cardíaca en pacientes a quienes se administra docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de la quimioterapia con contenido de antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderada a severa y se ha asociado con la muerte (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial. Asimismo, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada tres meses) para ayudar a

identificar pacientes con disfunción cardíaca. Para obtener más información, consulte el resumen de 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 doxorubina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

Trastornos oculares

Se informó edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con problemas de visión deben someterse a un examen oftalmológico rápido y completo. En caso de que se diagnostique EMC, se debe interrumpir el tratamiento con docetaxel y comenzar el tratamiento adecuado (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Otros

Durante el tratamiento, hombres y mujeres deben tomar medidas anticonceptivas. En el caso de los hombres, deben hacerlo al menos durante 6 meses después del cese del tratamiento (consulte RESTRICCIONES DE ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Se debe evitar la administración concomitante de docetaxel con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) (consulte INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Precauciones adicionales para administración en tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Neutropenia complicada

En el caso de pacientes que presentan neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se debe considerar reducir la dosis y G-CSF (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Reacciones gastrointestinales

Los síntomas tales como sensibilidad y dolor abdominal, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia, podrían ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal seria y se deben evaluar y tratar de inmediato.

Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés)

Se debe monitorear a los pacientes a fin de detectar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento y el periodo de seguimiento. En los pacientes tratados con el régimen de TAC para el cáncer de mama con ganglios positivos, se demostró que el riesgo de CHF es mayor durante el primer año después del tratamiento (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y FARMACODINAMIA).

Leucemia

Es necesario llevar a cabo un seguimiento hematológico en pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) debido al riesgo de contraer mielodisplasia tardía o leucemia mieloide.

Pacientes con más de 4 ganglios

Si bien el beneficio observado en pacientes con más de 4 ganglios no tuvo importancia estadística en la supervivencia sin enfermedad (DFS) y supervivencia global (OS), la relación de riesgo/beneficio positiva de TAC en pacientes con más de 4 ganglios no se demostró plenamente en el análisis final (consulte FARMACODINAMIA).

Personas mayores

Existen datos limitados disponibles en pacientes de >70 años sobre el consumo 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 más de 65 años y 68 pacientes tenían más de 75 años. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la incidencia de los cambios en las uñas relacionados ocurrió a una tasa $\geq 10\%$ mayor en pacientes que tenían más de 65 años en comparación con pacientes más jóvenes. La incidencia de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados se produjo a tasas $\geq 10\%$ superior en pacientes que tenían 75 años o más en comparación con los que tenían menos de 65 años.

Entre los 300 pacientes (221 pacientes en la parte de fase III del estudio y 79 pacientes en la parte de fase II) tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico, 74 tenían 65 años o más y 4 pacientes tenían más de 75 años. La incidencia de eventos adversos serios fue mayor en las personas mayores en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes eventos adversos (todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica se produjo en proporciones de $\geq 10\%$ superior en pacientes que tenían más de 65 años de edad en comparación con los pacientes más jóvenes.

Se debe monitorear de cerca a las personas mayores tratadas con TCF.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas. La cantidad de etanol en docetaxel puede dificultar la capacidad para conducir o usar máquinas.

El uso de la inyección concentrada de docetaxel debe limitarse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo calificado.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Al igual que con otros medicamentos citotóxicos, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Se ha detectado radioactividad fetal posterior a la administración intravenosa de docetaxel radiomarcado en ratas preñadas. Se ha demostrado que docetaxel es tóxico para el embrión y para el feto en ratas y conejos, y que reduce la fertilidad en las ratas. En dosis intravenosas de 0.9 mg/m², docetaxel causó menos cuerpos lúteos, menos implantaciones, aumentó las resorciones y las muertes embriofetales en ratas. No se observó evidencia de efectos teratógenos cuando se administró docetaxel vía intravenosa en dosis de hasta 1.8 mg/m² o 1.2 mg/m² en ratas o conejos, respectivamente, pero se observó una reducción del peso fetal y retardo en la osificación.

Las crías de las ratas que recibieron 1.5 mg/m² de docetaxel al día, vía intravenosa, desde los últimos días de gestación hasta el destete, mostraron signos de retraso en el desarrollo. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

Si se utiliza docetaxel durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, la paciente deberá conocer acerca del daño potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoría para evitar el embarazo durante la terapia con este fármaco. Deben tomarse medidas anticonceptivas durante y la terapia con docetaxel y al menos hasta tres meses después de terminar la terapia.

Lactancia

Se ha detectado radioactividad en la leche posterior a la administración intravenosa de docetaxel radiomarcado en ratas lactantes. Las crías de las ratas que recibieron 1.5 mg/m² de docetaxel al día, vía intravenosa, desde los últimos días de gestación y durante la lactancia, mostraron signos de retraso en el desarrollo. Docetaxel es una sustancia lipofílica, pero se desconoce si docetaxel se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes, se recomienda advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con docetaxel.

Anticoncepción en pacientes masculinos y femeninos

Se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.

Fertilidad

En los estudios no clínicos, docetaxel presentó efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (consulte PRECAUCIONES RELACIONADAS CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS EN LA FERTILIDAD). Por lo tanto, se recomienda a los hombres bajo tratamiento con docetaxel no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después la finalización; asimismo, deberán asesorarse sobre la conservación de espermias antes de iniciar el tratamiento.

Categoría D: Fármacos que han causado, se tiene sospecha de que han causado o se espera que causen un incremento en la incidencia de malformaciones o daño irreversible en fetos humanos. Estos fármacos también pueden tener efectos farmacológicos adversos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones:

Las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel se han obtenido en:

- 1,312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia respectivamente
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1,276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³ fue de 7 días), anemia, alopecia, náusea, vómito, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Para la combinación con trastuzumab, se presentan reacciones adversas (de todos los grados) notificadas en $\geq 10\%$. Se produjo una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas de grado 4 (34% frente a 23%) en el grupo tratado con la asociación con trastuzumab, en comparación con la monoterapia de docetaxel.

En combinación con capecitabina, se presentan los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento ($\geq 5\%$) notificados en un ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver Ficha técnica de capecitabina)

Se han observado con frecuencia las siguientes reacciones adversas con docetaxel:

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez

torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado.

Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis. Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena. Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 100 mg/m² en monoterapia

| 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 en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35.3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: un caso de alopecia no reversible al final del estudio. El 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1,000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16.4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818.9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489.7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para DOCETAXEL 75 mg/m² en monoterapia

| 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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

| 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%); | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0.4%); | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el | Astenia (grave 8.1%); Retención de líquidos (grave 1.2%); | 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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino

| 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 motoraperiférica | | |
| 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%); | | |
| 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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

| 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; Erupción; 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 cardiacos

Se ha notificado fallo cardiaco sintomático en el 2.2% de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, comparado con el 0% de los pacientes a los que se les ha dado docetaxel en monoterapia. En el grupo tratado con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con capecitabina

| 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; Erupción eritematosa (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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

| 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 cardíacos | | Reducción de la función cardíaca 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) | Erupción exfoliativa (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%) | |

Tabla de las reacciones adversas para el tratamiento adyuvante con DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
|---|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|

| | | | |
|--|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 2.4%); Infección neutropénica (G3/4: 2.6%) | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59.2%); Trombocitopenia (G3/4: 1.6%); Neutropenia febril (G3/4: NA) | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad (G3/4: 0.6%) | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 1.5%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia (G3/4: 0.6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0.1%) | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%); | Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%) |
| Trastornos oculares | Conjuntivitis (G3/4: <0.1%) | Aumento del lagrimeo (G3/4: <0.1%); | |
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (G3/4: 0.2%); | |
| Trastornos vasculares | Rubor (G3/4: 0.5%) | 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: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6.0%); Vómitos (G3/4: 4.2%); Diarrea (G3/4: 3.4%); Estreñimiento (G3/4: 0.5%) | Dolor abdominal (G3/4: 0.4%) | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia persistente (: <3%); Alteración de la piel (G3/4: 0.6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0.4%) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (G3/4: 0.7%); Artralgia (G3/4: 0.2%) | | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Amenorrea (G3/4: NA) | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0.2%) | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0.2%) | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para terapia adyuvante con DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con afectación ganglionar (TAX 316) y sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) en cáncer de mama

Trastornos del sistema nervioso

En el estudio TAX316, se inició neuropatía sensorial periférica durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento en 84 pacientes (11.3%) en el grupo TAC y en 15 pacientes (2%) en el brazo FAC. Al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 10 pacientes (1.3%) en el grupo TAC, y en 2 pacientes (0.3%) en el grupo FAC.

En el estudio GEICAM9805 la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1.9%) en el grupo TAC y en 4 pacientes (0.8%) en el grupo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0.6%) en el grupo TAC, y en 1 paciente (0.2%) en el grupo FAC.

Trastornos cardiacos

En el estudio TAX 316, 26 pacientes (3.5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2.3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardiaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC fallecieron debido a fallo cardíaco.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0.6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia cardiaca 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 tenía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada, y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0.2%) en el brazo FAC.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, 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 16 pacientes del brazo FAC (2.2%).

Pfizer México

LLD_Mex_REACH project

30 de 86

En el estudio GEICAM 9805, la alopecia que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento y 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 (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó alopecia que continuaba en 3 pacientes (0.6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0.2%) en el brazo FAC.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

En el estudio TAX316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 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 se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento 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 (tiempo de seguimiento mediano 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 alteraciones en el lugar de la administración

En el estudio TAX316, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de 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 (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,5%) en el brazo FAC.

En el estudio TAX316 el linfedema que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificado en 11 de 744 pacientes (1.5%) en el grupo TAC y en 1 de 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 se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 236 de 744 pacientes (31.7%) en el brazo TAC y en 180 de 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 se inició durante el periodo de tratamiento persistió en 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 se inició 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 se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en 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 mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 43 de 744 pacientes (0.4%) del grupo TAC y en 1 de 736 pacientes (0.1%) del grupo FAC. Un paciente (0.1%) en el brazo TAC y 1 paciente (0.1%) en el brazo FAC fallecieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes (0.3%) del brazo TAC y en 1 de 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.

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio GEICAM, la incidencia de neutropenia de Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria después de que fuera obligatorio.

Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis primaria (GEICAM 9805)

| | Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%) | Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%) |
|---------------------------------------|---|---|
| Neutropenia (Grado 4) | 104 (93.7) | 135 (32.1) |
| Neutropenia febril | 28 (25.2) | 23 (5.5) |
| Infección neutropénica | 14 (12.6) | 21 (5.0) |
| Infección neutropénica (Grado 3-4) | 2 (1.8) | 2 (1.2) |

Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11.7%). | |
| 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 inmunológico | Hipersensibilidad (G3/4: 1.7%) | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 11.7%) | |
| 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 | | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Audición alterada (G3/4: 0%) |
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (G3/4: 1.0%). |
| 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%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0.7%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia (G3/4: 4.0%) | Erupción/prurito (G3/4: 0.7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0.7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 19.0%); Fiebre (G3/4: 2.3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%) | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 17.2% y el 13.5% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis secundaria en el 19.3% de los pacientes (10.7% de los ciclos). La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 12.1% y el 3.4% de los

pacientes, cuando éstos recibieron G-CSF en profilaxis y en el 15.6% y el 12.9% de los pacientes sin G-CSF en profilaxis (ver sección 4.2).

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

| 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 | Anorexia (G3/4: 0.6%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0.6%) | Mareos | |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo; | |
| 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/od inofagia (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%) | Erupción/prurito; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0.6%) | |
| Trastornos musculoesqueléticos | | 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 quimioradioterapia (TAX324)

| 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 cardiacos | | 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/odinofagia (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%) Piresis (G3/4: 3.6%); Retención de líquidos (G3/4: 1.2%); Edema (G3/4: 1.2%) | | |
| Exploraciones complementarias | Disminución de peso | | Aumento de peso |

Experiencia post-comercialización

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico relacionados con docetaxel, cuando se ha utilizado en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales.

Trastornos del sistema nervioso

Se han observado casos raros de convulsiones o de pérdida transitoria de conocimiento con la administración de docetaxel. Estas reacciones aparecen algunas veces durante la perfusión del medicamento.

Trastornos oculares

En muy raras ocasiones se han notificado casos de trastornos visuales transitorios (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que aparecieron normalmente durante la perfusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la perfusión. Se han notificado con rara frecuencia casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, como la obstrucción del conducto lagrimal, que trae como consecuencia un lagrimeo excesivo. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel.

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

Trastornos cardiacos

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), algunas veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distress respiratorio y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio algunas veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Trastornos gastrointestinales

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleon y de obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy rara vez se han notificado casos de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En muy raras ocasiones se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos efectos. Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. 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 alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

La retención de líquidos no está acompañada de episodios agudos de oliguria o hipotensión. Raramente se han notificado casos de deshidratación o de edema pulmonar.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. 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, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No existen estudios clínicos formales para evaluar las interacciones de docetaxel con otros fármacos. Los estudios *in vitro* sugieren que las isoenzimas de la subfamilia del citocromo P450 3A parecen estar involucrados en el metabolismo hepático de docetaxel en los humanos. *In vitro*, se inhibió la biotransformación de docetaxel por ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina y, en un menor grado, por doxorubicina, vinorelbina, vinblastina y nifedipina; se incrementó por dexametasona, fenobarbital y clofibrato y no se afectó con cimetidina, ranitidina, omeprazol, diazepam, imipramina, paracetamol, cafeína, tolbutamida y quinidina. Los inhibidores fuertes de P450 3A pueden afectar el metabolismo de docetaxel *in vivo*, por lo cual se requiere tener precaución al administrar los regímenes de administración conjunta.

In vitro, la unión a proteínas plasmáticas fue superior al 95%, siendo las proteínas importantes albúmina, glucoproteína ácida alfa 1 y lipoproteínas. No se observaron efectos en la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de docetaxel con dexametasona, eritromicina, salicilato, sulfametoxazol, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína y valproato de sodio. La unión de la digitoxina no se afectó con docetaxel.

Según un estudio de farmacocinética con 7 pacientes, la administración simultánea de docetaxel con el inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, conduce a una disminución significativa de la depuración de docetaxel en un 49%.

Las investigaciones *in vivo* demostraron que es necesario tener precaución al administrar ketoconazol en los pacientes como terapia concomitante, ya que existe un potencial de interacción significativa. Docetaxel debe administrarse con precaución en los pacientes que reciben inhibidores de proteasa de manera concomitante (por ejemplo ritonavir), los cuales son inhibidores y sustratos del citocromo P450 3A.

En caso de combinación con inhibidores de CYP3A4, puede aumentar la aparición de reacciones adversas al docetaxel como resultado de la reducción del metabolismo. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se justifica una estrecha vigilancia clínica y puede ser adecuado ajustar la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A4 (consulte PRECAUCIONES GENERALES).

Se estudió la farmacocinética del docetaxel en presencia de prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante CYP3A4 y se conoce que la prednisona induce CYP3A4. No se observó ningún efecto con importancia estadística de la prednisona sobre la farmacocinética del docetaxel.

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se vio influenciada por su administración simultánea. Los datos limitados de un estudio no controlado único indicaron la interacción entre el docetaxel y el carboplatino. En combinación con docetaxel, la depuración de carboplatino fue aproximadamente 50% mayor que los valores previamente informados para la monoterapia con carboplatino.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se cuentan con datos referentes a esta sección.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Genotoxicidad

Docetaxel no fue mutagénico en la prueba bacteriana de Ames o en los estudios de mutación bacteriana o del gen CHO/HPRT, pero indujo aberraciones cromosómicas en el estudio de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO-K1 y en la prueba de micronúcleos *in vivo* en el ratón. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica del docetaxel.

Carcinogenicidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel. Sin embargo, con base en su mecanismo de acción farmacodinámico, docetaxel puede ser carcinógeno.

Las reacciones adversas en los testículos observadas en estudios de toxicidad realizados en roedores indican que docetaxel puede afectar la fertilidad masculina.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El uso de docetaxel concentrado para inyección debe limitarse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y solamente debe administrarse bajo supervisión de un oncólogo calificado.

Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

Dosis recomendada

Cáncer de mama Cáncer de mama metastásico

Monoterapia

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m², pero está asociado a mayor toxicidad.

Combinación con doxorubicina

Como tratamiento en primera línea, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m² en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

Combinación con capecitabina

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas, cuando se combina con capecitabina administrada vía oral a 1,250 mg/m² dos veces al día (30 minutos después de terminar cada alimento), durante dos semanas, seguida por un periodo de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas. Consulte la información del producto capecitabina para calcular las dosis de acuerdo con el área de superficie corporal.

Combinación con trastuzumab (HER2+)

Para la combinación de docetaxel más trastuzumab, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 100 mg/m² cada tres semanas, con trastuzumab administrado cada semana. En el ensayo pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consulte la información del producto trastuzumab.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Combinación con doxorubicina y ciclofosfamida

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama es de 75 mg/m² administrados 1 hora después de la doxorubicina a 50 mg/m² y ciclofosfamida a 500 mg/m² cada 3 semanas durante seis ciclos en total (ver también Ajustes de la dosis durante el tratamiento y PRECAUCIONES, hematología).

Combinación con trastuzumab después de doxorubicina y ciclofosfamida (HER2+)

AC-TH. AC (ciclos 1-4): doxorubicina (A) 60 mg/m² seguido por ciclofosfamida (C) 600 mg/m² administrada cada tres semanas durante 4 ciclos.

TH (ciclos 5-8): Docetaxel (T) 100 mg/m² administrados cada tres semanas durante 4 ciclos y trastuzumab (H) administrado cada semana de acuerdo con el siguiente programa: ciclo 5 (inicia tres semanas después del último ciclo de AC). Día 1: trastuzumab 4 mg/kg (dosis de impregnación); día 2: Docetaxel 100 mg/m²; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Ciclos 6-8. Día 1: Docetaxel 100 mg/m² y trastuzumab 2 mg/kg; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: se administra trastuzumab 6 mg/kg cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante un 1 año en total.

Combinación con carboplatino y trastuzumab (HER2+)

TCH. TCH (ciclos 1-6): Docetaxel (T) 75 mg/m² y carboplatino (C) a una ABCde 6 mg/mL/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrado cada semana de acuerdo con el siguiente programa:

Ciclo 1. Día 1: trastuzumab 4 mg/kg (dosis de impregnación); día 2: Docetaxel 75 mg/m² y carboplatino a una AUC de 6 mg/mL/min; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Ciclos 2-6. Día 1: Docetaxel 75 mg/m² seguido por carboplatino a una ABC de 6 mg/mL/min y trastuzumab 2 mg/kg; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Tres semanas después del día 1 del ciclo 6: se administra trastuzumab 6 mg/kg cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante un 1 año en total.

Combinación con ciclofosfamida

La dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel durante 1 hora y 600 mg/m² de ciclofosfamida en administración intravenosa durante 30 a 60 minutos en el día 1 de un ciclo de 21 días por un total de cuatro ciclos. La premedicación con 8 mg de dexametasona oral, dos veces al día, se administra iniciando 1 día antes de administrar la inyección concentrada de docetaxel, y continúa durante un total de cinco dosis.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas (vea Preparación de la

administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m² de Docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m², pero está asociado a mayor toxicidad.

En el caso de los pacientes que no han recibido quimioterapia para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el régimen de dosis recomendado es docetaxel 75 mg/m² seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² durante 30 a 60 minutos. . En caso de falla de una terapia a base de platino, se recomienda docetaxel como agente único a razón de 75 mg/m².

Cáncer ovárico

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m² administrados en infusión durante una hora cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m², pero está asociado a mayor toxicidad.

Cáncer de próstata

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel para el cáncer de próstata es de 75 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas. Se administran 5 mg de prednisona o prednisolona, vía oral, dos veces al día, de manera continua, iniciando el día 1 y a lo largo de cada ciclo.

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir medicamento previo con antieméticos e hidratación apropiada (antes y después de la administración del cisplatino). Debe administrarse profilaxis para infecciones neutropénicas. Para conocer las modificaciones de la dosis del cisplatino y fluorouracilo, consulte la información del producto del fabricante.

Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323 “Estudio realizado en la molécula innovadora”)

Para el tratamiento de inducción del SCCHN, inoperable, localmente avanzado, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m², administrado en infusión durante una hora, seguida por la infusión de 75 mg/m² de cisplatino con duración de una hora en el día 1, seguido de la infusión continua de 750 mg/m² de fluorouracilo al día durante cinco días. Este régimen se administra cada tres semanas durante cuatro ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida por quimiorradioterapia (TAX 324 “Estudio realizado en la molécula innovadora”)

Para el tratamiento de inducción del SCCHN localmente avanzado (no resecable, con baja posibilidad de cura quirúrgica o preservación de órganos), la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m², administrado en infusión IV durante una hora en el día 1, seguida por 100 mg/m² de cisplatino administrado en infusión con duración de 30 minutos a tres horas y por la infusión continua de 1,000 mg/m² de fluorouracilo del día 1 al día 4. Este régimen se administra cada tres semanas durante tres ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

Premedicación

Premedicación en cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer ovárico y cáncer de cabeza y cuello

La premedicación con un corticoesteroide oral, como la dexametasona 16 mg/día (p.ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días, iniciando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Premedicación en el cáncer de próstata

Para el cáncer de próstata, dado el uso concurrente de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, tres horas y una hora antes de la infusión de docetaxel.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

La inyección concentrada de docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea mayor o igual a 1,500 células/mm³.

En pacientes tratados con dosis de 75 mg/m²

Los pacientes que experimenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante la terapia con docetaxel, deben reducir la dosis de 75 mg/m² a 55 mg/m² (o a 60 mg/m² en terapia adyuvante para el cáncer de mama). Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 55 mg/m² (o a 60 mg/m²), deberá interrumpirse el tratamiento.

En pacientes tratados con dosis de 100 mg/m²

Los pacientes que experimenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante la terapia con docetaxel, deben reducir la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 75 mg/m², la dosis puede disminuirse de 75 mg/m² a 55 mg/m² o el tratamiento deberá interrumpirse.

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con capecitabina

Para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, consulte la información del producto correspondiente.

Para los pacientes que desarrollan la primera aparición de una toxicidad grado 2, que persista hasta el momento del siguiente tratamiento con docetaxel y capecitabina, retrase el tratamiento hasta que se alcance el grado 0 a 1 y reinicie con el 100% de la dosis original.

Para los pacientes que desarrollan la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, retrase el tratamiento hasta que se haya alcanzado el grado 0 a 1, después reinicie el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.

Para cualquier aparición subsecuente de toxicidad o cualquier toxicidad grado 4, interrumpa la dosis de docetaxel.

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con trastuzumab

Para la combinación de docetaxel más trastuzumab, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 100 mg/m² cada tres semanas, con trastuzumab administrado cada semana. Para conocer la dosis y administración de trastuzumab, consulte la información del producto correspondiente.

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con doxorubicina y ciclofosfamida

En los pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), el riesgo de mielodisplasia retardada o leucemia mieloide requiere un seguimiento hematológico (vea REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Los pacientes que reciben terapia adyuvante para el cáncer de mama con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) y quienes experimentan neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos subsecuentes. Los pacientes que continúen experimentando esta reacción deben permanecer con el tratamiento con G-CSF y reducir su dosis de docetaxel a 60 mg/m². Si no se utiliza G-CSF, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Los pacientes que experimenten estomatitis grado 3 o 4 deben reducir su dosis a 60 mg/m².

Pacientes tratados con Docetaxel en AC-TH o TCH

Los pacientes que reciban terapia adyuvante con AC-TH o TCH para cáncer de mama operable, cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimenten un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir G-CSF profiláctico en todos los ciclos subsecuentes. En caso de un segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar el G-CSF profiláctico y la dosis de docetaxel se reducirá de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen de AC-TH) o de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen de TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica, la neutropenia puede presentarse en el ciclo 1. Por lo tanto, debe utilizarse G-CSF tomando en consideración el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones actuales. Dependiendo del régimen de tratamiento, los pacientes que experimenten estomatitis de grado 3 o 4 deben disminuir su dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen de AC-TH) o de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con cisplatino y fluorouracilo en cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación apropiada de acuerdo con los lineamientos institucionales actuales. Debe administrarse G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada. Si ocurre un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar de utilizar G-CSF, debe reducirse la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si ocurren episodios subsecuentes de neutropenia complicada, la dosis de docetaxel debe reducirse de 60 a 45 mg/m².

En caso de trombocitopenia grado 4, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben volver a tratarse con ciclos subsecuentes de docetaxel, hasta que los neutrófilos recuperen un nivel > 1,500 células/mm³ y las plaquetas recuperen un nivel > 100,000 células/mm³. Suspenda el tratamiento si persisten estas toxicidades.

Para conocer la dosis y administración de cisplatino y fluorouracilo, consulte la información del producto correspondiente. Las modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel combinado con cisplatino y fluorouracilo se muestran en la Tabla 20.

Tabla 17: Modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con Docetaxel combinado con cisplatino y fluorouracilo

| Toxicidad | Ajuste de la dosis |
|-----------|--------------------|
|-----------|--------------------|

| | |
|---------------------------------|---|
| Diarrea grado 3 | 1er episodio: reduzca la dosis de fluorouracilo (FU) en un 20% 2° episodio: ahora reduzca la dosis de docetaxel en un 20% |
| Diarrea grado 4 | 1er episodio: reduzca la dosis de docetaxel y fluorouracilo (FU) en un 20% 2° episodio: suspenda el tratamiento |
| Estomatitis o mucositis grado 3 | 1er episodio: reduzca la dosis de fluorouracilo (FU) en un 20% 2° episodio: suspenda el fluorouracilo (FU) únicamente, en todos los ciclos subsecuentes 3er episodio: ahora reduzca la dosis de docetaxel en un 20% |
| Estomatitis o mucositis grado 4 | 1er episodio: suspenda el fluorouracilo (FU) únicamente, en todos los ciclos subsecuentes 2° episodio: reduzca la dosis de docetaxel en un 20% |

Ajuste de la dosis en:

Insuficiencia renal

Sin información disponible.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática tratados con dosis de 75 mg/m²:

Para los pacientes con aumento en la bilirrubina sérica y/o valores > 3.5 veces el límite superior normal (ULN) para ALT y AST y > 6 veces el ULN para la fosfatasa alcalina, no se recomienda reducción de dosis y no debe utilizarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

En pacientes tratados con dosis de 100 mg/m²:

Con base en los datos farmacocinéticos, para los pacientes que presentaron elevaciones de los valores de transaminasa (ALT y/o AST más de 1.5 veces el ULN y aumentos en la fosfatasa alcalina más de 2.5 veces el ULN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² (vea la sección Farmacocinética). Para aquellos pacientes con aumento en la bilirrubina sérica y/o valores > 3.5 veces el ULN para ALT y AST y > 6 veces el ULN para la fosfatasa alcalina, no se recomienda reducción de dosis y no debe utilizarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

Para conocer las indicaciones para reducción de dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, consulte la información del producto correspondiente.

Diálisis

Sin información disponible.

Enfermedad concomitante

Sin información disponible.

Dosis diaria máxima tolerada y dosis máxima para todo el transcurso de la terapia

La dosis diaria máxima es 100 mg/m². No se especifica la dosis máxima por ciclo.

Consejo de monitoreo

Debe realizarse un monitoreo frecuente de la biometría hemática completa en todos los pacientes durante el tratamiento con docetaxel.

Uso en niños

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de entre 1 mes y 18 años de edad.

No existe una administración relevante de docetaxel en la población pediátrica en casos de 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 de tipo II y III menos diferenciado.

Uso en personas de edad avanzada

Con base en la farmacocinética de la población, no existen instrucciones especiales para su uso en personas de edad avanzada.

Para pacientes de 60 años de edad o mayores, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina al 75% cuando se combina con docetaxel, (Para conocer las indicaciones para reducción de dosis de capecitabina, consulte la información del producto correspondiente.

Instrucciones para el uso o el manejo

Al igual que con todos los productos parenterales, la inyección concentrada de docetaxel debe someterse a una inspección visual antes de utilizarla. Las soluciones que contengan un precipitado deben descartarse.

No se recomienda el contacto de la inyección concentrada de docetaxel con el equipo plastificado de PVC o con los dispositivos utilizados para preparar las soluciones para la infusión. Con el fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que puede arrastrarse de las bolsas o equipos de infusión de PVC, la inyección concentrada de docetaxel final, y la dilución de la inyección concentrada para la infusión, deben almacenarse en frascos (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico (de polipropileno o poliolefina) y administrarse por medio de equipos de administración cuyo lumen esté recubierto con polietileno.

Preparación y almacenamiento de la solución de infusión

Con base en la dosis requerida para el paciente expresada en mg, retire asépticamente el volumen correspondiente del número apropiado de frascos ampula, utilizando una jeringa graduada provista de una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría una solución de 14 ml de la inyección concentrada de docetaxel.

inyecte el volumen requerido en una bolsa o frasco de infusión de 250 ml que contenga una solución de cloruro de sodio al 0.9% o una solución de glucosa al 5%. Si se requiere una dosis mayor a 200 mg de docetaxel, utilice un mayor volumen del vehículo de infusión para que no se exceda la concentración de 0.74 mg/mL de docetaxel. Mezcle manualmente la bolsa o frasco de vidrio de infusión, con un movimiento oscilatorio.

La solución de la inyección concentrada de docetaxel para infusión debe administrarse asépticamente vía intravenosa como infusión con duración de una hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de iluminación.

La solución para infusión es estable a temperatura ambiente (25°C) por un periodo máximo de cuatro horas. Sin embargo, para reducir los riesgos microbiológicos y el riesgo de cristalización de docetaxel en las soluciones diluidas, se recomienda que la dilución se realice inmediatamente antes de utilizarla y que la infusión inicie tan pronto como se haya preparado la solución. Si es necesario almacenar la solución, manténgala a una temperatura de 2-8°C durante un máximo de 24 horas.

Debe descartarse cualquier residuo posterior a la infusión. No debe utilizarse ninguna solución que se haya decolorado, que luzca opaca o que contenga partículas visibles.

Desecho. Todos los materiales que se han utilizado para la dilución y administración deben desecharse de acuerdo con los procedimientos estándar.

Recomendaciones para un manejo seguro

La inyección concentrada de docetaxel es un agente antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario tener cuidado al manejarlos y al preparar las soluciones con docetaxel. Se recomienda utilizar guantes. Si la inyección concentrada de docetaxel o la solución de infusión de docetaxel entra en contacto con la piel, lave de inmediato y exhaustivamente con agua y jabón. Si la inyección concentrada de docetaxel o la solución de infusión de docetaxel entra en contacto con las membranas mucosas, lave de inmediato y exhaustivamente con agua.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Existen dos reportes de sobredosis. Un paciente recibió 150 mg/m² de docetaxel y el otro recibió 200 mg/m² de docetaxel en infusión con duración de una hora. Ambos se recuperaron después de experimentar neutropenia severa, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesias leves.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y deben monitorearse cuidadosamente sus funciones vitales. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de docetaxel. Las principales complicaciones anticipadas de sobredosis consistirían en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico tan pronto como descubran la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas, según se requiera.

15. PRESENTACIONES

La inyección concentrada de docetaxel es una solución estéril, transparente, incolora a color amarillo pálido, libre de partículas visibles. La solución de la inyección concentrada de Docetaxel está disponible en frascos ampula de vidrio transparente con dosis individuales de 20 mg/2 mL y 80 mg/8 mL con tapones elastoméricos, sellos de aluminio y tapas con cierre "flip off". Cada presentación debe diluirse antes de la administración intravenosa. Utilice el medicamento en un paciente y en una sola ocasión.

Caja con 1 frasco ampula de 20 mg/2mL

Caja con 1 frasco ampula de 80 mg/8mL

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25°C.

La solución para infusión es estable a temperatura ambiente (25°C) por un periodo máximo de cuatro horas.

Pfizer México

LLD_Mex_REACH project

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, al correo MEX.AEReporting@pfizer.com y a la línea Pfizer 01800 401 2002

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en India por:

Zydus Hospira Oncology Private Limited
Plot n°- 3, Pharmez – Special Economic Zone, N.H. n°- 8A, Sarkhej – Bavla Road, Village – Matoda; Tal – Sanand, Matoda – 382 213, Ahmedabad, Gujarat State, India.

Distribuido por:

Pfizer S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: Reg. No 225M2016 IV SSA

®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0001

Fecha de aprobación: 20-Mar-2019

| Para control Interno de Pfizer | |
|----------------------------------|--|
| Elaboró: | Laura García |
| Fecha de elaboración: | 18/Diciembre/2017 |
| Médico que revisó y aprobó: | Oscar Cortés Gómez Rueda |
| Fecha de Aprobación: | 14/DIC/17 |
| Referencia: | SPC del producto Innovador 15/Junio/2017 |
| Motivo y descripción del cambio: | Alineación del documento local al documento del producto innovador, se actualizan las siguientes secciones: Indicaciones terapéuticas, Farmacocinética y farmacodinamia, Contraindicaciones, Precauciones generales, Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, Interacciones medicamentosas y de otro género, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, Dosis y vía de administración y Leyendas de protección.. |

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Taxespira[®]
Docetaxel
Solución Inyectable
20 mg/2 mL; 80 mg/ 8 mL

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Taxespira

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Docetaxel

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución inyectable

Cada frasco ampula de 2 mL contiene:

| | |
|--------------------------|-------|
| <i>Docetaxel anhidro</i> | 20 mg |
| Vehículo cbp | 2 mL |

Cada frasco ampula de 8 mL contiene

| | |
|--------------------------|-------|
| <i>Docetaxel anhidro</i> | 80 mg |
| Vehículo cbp | 8 mL |

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La inyección concentrada de docetaxel está indicada para:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Como monoterapia, docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico cuya quimioterapia previa fracasó. Esta última debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con capecitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de que fracasó la quimioterapia previa conteniendo antraciclina.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con trastuzumab está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Pfizer México

LLD_Mex_REACH project

49 de 86

Tratamiento adyuvante de cáncer de mama

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con doxorubicina y ciclofosfamida está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama y ganglio positivo.

El tratamiento con doxorubicina y ciclofosfamida seguido de la combinación de la inyección concentrada de docetaxel con trastuzumab (AC-TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con carboplatino y trastuzumab (TCH) está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con ciclofosfamida está indicada para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable con un tumor primario ≥ 1 cm y < 7 cm.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El tratamiento de paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico incluyendo aquellos cuya quimioterapia basada en platino fracasó.

Cáncer ovárico

Tratamiento del carcinoma metastásico del ovario después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuente.

Cáncer de próstata

Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente de andrógenos (hormonorefractario).

Cáncer de cabeza y cuello

La combinación de la inyección concentrada de docetaxel con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicada como tratamiento de inducción previo a la quimiorradioterapia, para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (SCCHN por sus siglas en inglés), quienes tienen poca probabilidad de curación quirúrgica, requieren preservación de órganos o donde el tumor es técnicamente no resecable.

5. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas al docetaxel o al polisorbato 80 o a cualquier excipiente.

Recuento basal de neutrófilos. $< 1,500$ células/mm³

Deterioro hepático severo ya que no hay datos disponibles (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES GENERALES).

Insuficiencia hepática severa.

Mujeres embarazadas o que estén lactando.

Las contraindicaciones que aplican a otros medicamentos también aplican cuando estos medicamentos se combinan con la inyección concentrada de docetaxel.

6. PRECAUCIONES GENERALES

En el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mamá, la medicación previa compuesta de un corticosteroide por vía oral, como dexametasona 16 mg por día (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días a partir de 1 día antes de la administración de docetaxel, salvo contraindicación, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos además de la severidad de reacciones de hipersensibilidad. En el caso del cáncer de próstata, la medicación previa es dexametasona 8 mg por vía oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente del docetaxel. El nivel mínimo de neutrófilos se produjo en una mediana de 7 días, pero este intervalo podría ser más breve en el caso de pacientes tratados de forma agresiva previamente. El monitoreo frecuente de los hemogramas se debe llevar a cabo en todos los pacientes a los que se administra docetaxel. Se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel cuando los neutrófilos se recuperan a un nivel $\geq 1,500$ células/mm³ (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³ durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas (ver Dosis y vía de administración).

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se observaron casos de neutropenia febril e infección neutropénica en índices menores cuando los pacientes recibían G-CSF preventivo. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF preventivo para reducir el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe monitorear de cerca a los pacientes a los que se administra TCF (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

En el caso de pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se observó neutropenia febril y/o infección neutropénica en índices menores cuando los pacientes recibían G-CSF preventivo primario. Se debe considerar G-CSF como método de prevención primario en pacientes que reciben tratamiento adyuvante con TAC para cáncer de mama para reducir el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe monitorear de cerca a los pacientes

a los que se administra TAC (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, en especial durante la primera y segunda infusión. Se podrían producir reacciones de hipersensibilidad en el plazo de algunos minutos después del inicio de la infusión de docetaxel y, por lo tanto, las instalaciones deberían estar preparadas para el tratamiento de hipotensión y broncoespasmo. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores tales como rubefacción o reacciones cutáneas localizadas no requieren interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones severas, tales como hipotensión severa, broncoespasmo o erupción/eritema generalizado requieren suspensión inmediata del tratamiento con docetaxel y la terapia correspondiente. Aquellos pacientes que hubieran desarrollado reacciones de hipersensibilidad severa no deben exponerse nuevamente al docetaxel.

Reacciones cutáneas

Se ha observado eritema cutáneo localizado de las extremidades (las palmas de las manos y las plantas de los pies) con edema seguido por descamación. También se informaron casos de síntomas severos, tales como erupciones seguidas de descamación que condujeron a la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Retención de líquidos

Se debe monitorear de cerca a los pacientes con retención de líquidos severa, tales como efusión pleural, efusión pericárdica y ascitis.

Trastornos respiratorios

Se informaron síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía/neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria, y pueden estar asociados con un desenlace mortal. Se informaron casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibían radioterapia concomitante.

Si se desarrollan síntomas pulmonares nuevos o estos empeoran, se debe monitorear de cerca, investigar de inmediato y tratar de manera adecuada a los pacientes. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. La adopción temprana de medidas de asistencia sintomática puede ayudar a mejorar la afección. El beneficio de reanudar el tratamiento con docetaxel debe evaluarse cuidadosamente.

Pacientes con deterioro hepático

En el caso de los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² como agente único con niveles de transaminasa sérica (ALT y/o AST) superiores a 1.5 veces el LSN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina sérica superior a 2.5 el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas, tales como muerte por toxicidad, incluidas septicemia y hemorragia gastrointestinal que podrían ser mortales, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por lo tanto, la dosis recomendada de docetaxel en pacientes con pruebas de función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) elevadas es de 75 mg/m², y las LFT se deben medir en el periodo inicial y antes de cada ciclo (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

En el caso de los pacientes con niveles de bilirrubina sérica >LSN y/o ALT y AST >3.5 veces el LSN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar reducción de dosis y no se debe administrar docetaxel salvo indicación contraria.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, el estudio clínico fundamental excluía a pacientes con ALT y/o AST >1.5 veces el LSN asociado con fosfatasa alcalina >2.5 veces el LSN y bilirrubina >1 vez el LSN; para estos pacientes, no se puede recomendar reducciones de dosis y no se debe administrar docetaxel salvo indicación contraria. No hay datos disponibles de pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en combinación en las otras indicaciones.

Sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica severa requiere la reducción de la dosis (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Toxicidad cardíaca

Se ha observado insuficiencia cardíaca en pacientes a quienes se administra docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de la quimioterapia con contenido de antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderada a severa y se ha asociado con la muerte (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial. Asimismo, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada tres meses) para ayudar a identificar pacientes con disfunción cardíaca. Para obtener más información, consulte el resumen de 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 (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

Trastornos oculares

Se informó edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con problemas de visión deben someterse a un examen oftalmológico rápido y completo. En caso de que se diagnostique EMC, se debe interrumpir el tratamiento con docetaxel y comenzar el tratamiento adecuado (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Otros

Durante el tratamiento, hombres y mujeres deben tomar medidas anticonceptivas. En el caso de los hombres, deben hacerlo al menos durante 6 meses después del cese del tratamiento (consulte RESTRICCIONES DE ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

Se debe evitar la administración concomitante de docetaxel con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) (consulte INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Precauciones adicionales para administración en tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Neutropenia complicada

En el caso de pacientes que presentan neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se debe considerar reducir la dosis y G-CSF (consulte DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Reacciones gastrointestinales

Los síntomas tales como sensibilidad y dolor abdominal, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia, podrían ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal seria y se deben evaluar y tratar de inmediato.

Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés)

Se debe monitorear a los pacientes a fin de detectar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento y el periodo de seguimiento. En los pacientes tratados con el régimen de TAC para el cáncer de mama con ganglios positivos, se demostró que el riesgo de CHF es mayor durante el primer año después del tratamiento (consulte REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y FARMACODINAMIA).

Leucemia

Es necesario llevar a cabo un seguimiento hematológico en pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) debido al riesgo de contraer mielodisplasia tardía o leucemia mieloide.

Pacientes con más de 4 ganglios

Si bien el beneficio observado en pacientes con más de 4 ganglios no tuvo importancia estadística en la supervivencia sin enfermedad (DFS) y supervivencia global (OS), la relación de riesgo/beneficio positiva de TAC en pacientes con más de 4 ganglios no se demostró plenamente en el análisis final (consulte FARMACODINAMIA).

Personas mayores

Existen datos limitados disponibles en pacientes de >70 años sobre el consumo 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 más de 65 años y 68 pacientes tenían más de 75 años. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la incidencia de los cambios en las uñas relacionados ocurrió a una tasa $\geq 10\%$ mayor en pacientes que tenían más de 65 años en comparación con pacientes más jóvenes. La incidencia de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados se produjo a tasas $\geq 10\%$ superior en pacientes que tenían 75 años o más en comparación con los que tenían menos de 65 años.

Entre los 300 pacientes (221 pacientes en la parte de fase III del estudio y 79 pacientes en la parte de fase II) tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico, 74 tenían 65 años o más y 4 pacientes tenían más de 75 años. La incidencia de eventos adversos serios fue mayor en las personas mayores en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes eventos adversos (todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica se produjo en proporciones de $\geq 10\%$ superior en pacientes que tenían más de 65 años de edad en comparación con los pacientes más jóvenes.

Se debe monitorear de cerca a las personas mayores tratadas con TCF.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar máquinas. La cantidad de etanol en docetaxel puede dificultar la capacidad para conducir o usar máquinas.

El uso de la inyección concentrada de docetaxel debe limitarse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo calificado.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Al igual que con otros medicamentos citotóxicos, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Se ha detectado radioactividad fetal posterior a la administración intravenosa de docetaxel radiomarcado en ratas preñadas. Se ha demostrado que docetaxel es tóxico para el embrión y para el feto en ratas y conejos, y que reduce la fertilidad en las ratas. En dosis intravenosas de 0.9 mg/m^2 , docetaxel causó menos cuerpos lúteos, menos implantaciones, aumentó las resorciones y las muertes embriofetales en ratas. No se observó evidencia de efectos teratógenos cuando se administró docetaxel vía intravenosa en dosis de hasta 1.8 mg/m^2 o 1.2 mg/m^2 en ratas o conejos, respectivamente, pero se observó una reducción del peso fetal y retardo en la osificación.

Las crías de las ratas que recibieron 1.5 mg/m^2 de docetaxel al día, vía intravenosa, desde los últimos días de gestación hasta el destete, mostraron signos de retraso en el desarrollo. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas.

Si se utiliza docetaxel durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento, la paciente deberá conocer acerca del daño potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoría para evitar el embarazo durante la terapia con este fármaco. Deben tomarse medidas anticonceptivas durante y la terapia con docetaxel y al menos hasta tres meses después de terminar la terapia.

Lactancia

Se ha detectado radioactividad en la leche posterior a la administración intravenosa de docetaxel radiomarcado en ratas lactantes. Las crías de las ratas que recibieron 1.5 mg/m² de docetaxel al día, vía intravenosa, desde los últimos días de gestación y durante la lactancia, mostraron signos de retraso en el desarrollo. Docetaxel es una sustancia lipofílica, pero se desconoce si docetaxel se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes, se recomienda advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con docetaxel.

Anticoncepción en pacientes masculinos y femeninos

Se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.

Fertilidad

En los estudios no clínicos, docetaxel presentó efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (consulte PRECAUCIONES RELACIONADAS CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y EFECTOS EN LA FERTILIDAD). Por lo tanto, se recomienda a los hombres bajo tratamiento con docetaxel no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después la finalización; asimismo, deberán asesorarse sobre la conservación de espermias antes de iniciar el tratamiento.

Categoría D: Fármacos que han causado, se tiene sospecha de que han causado o se espera que causen un incremento en la incidencia de malformaciones o daño irreversible en fetos humanos. Estos fármacos también pueden tener efectos farmacológicos adversos.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones:

Las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel se han obtenido en:

- 1,312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia respectivamente
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

- 1,276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³ fue de 7 días), anemia, alopecia, náusea, vómito, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Para la combinación con trastuzumab, se presentan reacciones adversas (de todos los grados) notificadas en $\geq 10\%$. Se produjo una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas de grado 4 (34% frente a 23%) en el grupo tratado con la asociación con trastuzumab, en comparación con la monoterapia de docetaxel.

En combinación con capecitabina, se presentan los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento ($\geq 5\%$) notificados en un ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver Ficha técnica de capecitabina)

Se han observado con frecuencia las siguientes reacciones adversas con docetaxel:

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado.

Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis. Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las

erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena. Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 100 mg/m² en monoterapia

| 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 cardíaco (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 en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35.3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: un caso de alopecia no reversible al final del estudio. El 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1,000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16.4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818.9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489.7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para DOCETAXEL 75 mg/m² en monoterapia

| 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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

| 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%); | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0.4%); | | |

| | | | |
|--|--|--|---|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Mialgia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el | Astenia (grave 8.1%); Retención de líquidos (grave 1.2%); | 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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino

| 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 motoraperiférica | | |
| 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%); | | |
| 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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

| 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; Erupción; 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 cardíacos

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en el 2.2% de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, comparado con el 0% de los pacientes a los que se les ha dado docetaxel en monoterapia. En el grupo tratado con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con capecitabina

| 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; Erupción eritematosa (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%) |

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

| 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) | Erupción exfoliativa (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%) | |

Tabla de las reacciones adversas para el tratamiento adyuvante con DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|--|--------------------------------|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección (G3/4: 2.4%); Infección neutropénica (G3/4: 2.6%) | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59.2%); Trombocitopenia (G3/4: 1.6%); Neutropenia febril (G3/4: NA) | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad (G3/4: 0.6%) | |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 1.5%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia (G3/4: 0.6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0.1%) | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%); | Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%) |
| Trastornos oculares | Conjuntivitis (G3/4: <0.1%) | Aumento del lagrimeo (G3/4: <0.1%); | |
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (G3/4: 0.2%); | |
| Trastornos vasculares | Rubor (G3/4: 0.5%) | 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: 5.0%); Estomatitis (G3/4: 6.0%); Vómitos (G3/4: 4.2%); Diarrea (G3/4: 3.4%); Estreñimiento (G3/4: 0.5%) | Dolor abdominal (G3/4: 0.4%) | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia persistente (: <3%); Alteración de la piel (G3/4: 0.6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0.4%) | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (G3/4: 0.7%); Artralgia (G3/4: 0.2%) | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Amenorrea (G3/4: NA) | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0.2%) | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0.2%) | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para terapia adyuvante con DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con afectación ganglionar (TAX 316) y sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) en cáncer de mama

Trastornos del sistema nervioso

En el estudio TAX316, se inició neuropatía sensorial periférica durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento en 84 pacientes (11.3%) en el grupo TAC y en 15 pacientes (2%) en el brazo FAC. Al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 10 pacientes (1.3%) en el grupo TAC, y en 2 pacientes (0.3%) en el grupo FAC.

En el estudio GEICAM9805 la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1.9%) en el grupo TAC y en 4 pacientes (0.8%) en el grupo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0.6%) en el grupo TAC, y en 1 paciente (0.2%) en el grupo FAC.

Trastornos cardiacos

En el estudio TAX 316, 26 pacientes (3.5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2.3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardiaca congestiva. Todos excepto un paciente en cada brazo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC fallecieron debido a fallo cardíaco.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0.6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia cardiaca 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 tenía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada, y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0.2%) en el brazo FAC.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, 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 16 pacientes del brazo FAC (2.2%).

En el estudio GEICAM 9805, la alopecia que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento y 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 (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó alopecia que continuaba en 3 pacientes (0.6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0.2%) en el brazo FAC.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

En el estudio TAX316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (tiempo de

seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 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 se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento 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 (tiempo de seguimiento mediano 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 alteraciones en el lugar de la administración

En el estudio TAX316, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de 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 (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,5%) en el brazo FAC.

En el estudio TAX316 el linfedema que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificado en 11 de 744 pacientes (1.5%) en el grupo TAC y en 1 de 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 se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 236 de 744 pacientes (31.7%) en el brazo TAC y en 180 de 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 se inició durante el periodo de tratamiento persistió en 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 se inició 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 se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en 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 mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 43 de 744 pacientes (0.4%) del grupo TAC y en 1 de 736 pacientes (0.1%) del grupo FAC. Un paciente (0.1%) en el brazo TAC y 1 paciente (0.1%) en el brazo FAC fallecieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó

síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes (0.3%) del brazo TAC y en 1 de 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.

Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que en el grupo TAC del estudio GEICAM, la incidencia de neutropenia de Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria después de que fuera obligatorio.

Complicaciones neutropénicas en pacientes que recibieron TAC con o sin G-CSF en profilaxis primaria (GEICAM 9805)

| | Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%) | Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%) |
|---------------------------------------|---|---|
| Neutropenia (Grado 4) | 104 (93.7) | 135 (32.1) |
| Neutropenia febril | 28 (25.2) | 23 (5.5) |
| Infección neutropénica | 14 (12.6) | 21 (5.0) |
| Infección neutropénica (Grado 3-4) | 2 (1.8) | 2 (1.2) |

Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes |
|--|--|---------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11.7%). | |
| 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 inmunológico | Hipersensibilidad (G3/4: 1.7%) | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia (G3/4: 11.7%) | |

| | | |
|---|---|--|
| 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 | | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Audición alterada (G3/4: 0%) |
| Trastornos cardiacos | | Arritmia (G3/4: 1.0%). |
| 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%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0.7%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Alopecia (G3/4: 4.0%) | Erupción/prurito (G3/4: 0.7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0.7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 19.0%); Fiebre (G3/4: 2.3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%) | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 17.2% y el 13.5% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis secundaria en el 19.3% de los pacientes (10.7% de los ciclos). La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 12.1% y el 3.4% de los pacientes, cuando éstos recibieron G-CSF en profilaxis y en el 15.6% y el 12.9% de los pacientes sin G-CSF en profilaxis (ver sección 4.2).

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para DOCETAXEL 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

| 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 | Anorexia (G3/4: 0.6%) | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0.6%) | Mareos | |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo; | |
| 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/od inofagia (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%) | Erupción/prurito; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0.6%) | |
| Trastornos musculoesqueléticos | | 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 quimiorradioterapia (TAX324)

| 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 cardiacos | | 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/odinofagia (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%); Piresis (G3/4: 3.6%); Retención de líquidos (G3/4: 1.2%); Edema (G3/4: 1.2%) | | |
| Exploraciones complementarias | Disminución de peso | | Aumento de peso |

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico relacionados con docetaxel, cuando se ha utilizado en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales.

Trastornos del sistema nervioso

Se han observado casos raros de convulsiones o de pérdida transitoria de conocimiento con la administración de docetaxel. Estas reacciones aparecen algunas veces durante la perfusión del medicamento.

Trastornos oculares

En muy raras ocasiones se han notificado casos de trastornos visuales transitorios (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que aparecieron normalmente durante la perfusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la perfusión. Se han notificado con rara frecuencia casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, como la obstrucción del conducto lagrimal, que trae como consecuencia un lagrimeo excesivo. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel.

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

Trastornos cardiacos

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), algunas veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen doxorubina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distress respiratorio y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio algunas veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Trastornos gastrointestinales

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleon y de obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy rara vez se han notificado casos de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En muy raras ocasiones se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos efectos. Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. 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 alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

La retención de líquidos no está acompañada de episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Raramente se han notificado casos de deshidratación o de edema pulmonar.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. 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, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No existen estudios clínicos formales para evaluar las interacciones de docetaxel con otros fármacos. Los estudios *in vitro* sugieren que las isoenzimas de la subfamilia del citocromo P450 3A parecen estar involucrados en el metabolismo hepático de docetaxel en los humanos. *In vitro*, se inhibió la biotransformación de docetaxel por ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina y, en un menor grado, por doxorubicina, vinorelbina, vinblastina y nifedipina; se incrementó por dexametasona, fenobarbital y clofibrato y no se afectó con cimetidina, ranitidina, omeprazol, diazepam, imipramina, paracetamol, cafeína, tolbutamida y quinidina. Los inhibidores fuertes de P450 3A pueden afectar el metabolismo de docetaxel *in vivo*, por lo cual se requiere tener precaución al administrar los regímenes de administración conjunta.

In vitro, la unión a proteínas plasmáticas fue superior al 95%, siendo las proteínas importantes albúmina, glucoproteína ácida alfa 1 y lipoproteínas. No se observaron efectos en la unión a

proteínas plasmáticas *in vitro* de docetaxel con dexametasona, eritromicina, salicilato, sulfametoxazol, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína y valproato de sodio. La unión de la digitoxina no se afectó con docetaxel.

Según un estudio de farmacocinética con 7 pacientes, la administración simultánea de docetaxel con el inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, conduce a una disminución significativa de la depuración de docetaxel en un 49%.

Las investigaciones *in vivo* demostraron que es necesario tener precaución al administrar ketoconazol en los pacientes como terapia concomitante, ya que existe un potencial de interacción significativa. Docetaxel debe administrarse con precaución en los pacientes que reciben inhibidores de proteasa de manera concomitante (por ejemplo ritonavir), los cuales son inhibidores y sustratos del citocromo P450 3A.

En caso de combinación con inhibidores de CYP3A4, puede aumentar la aparición de reacciones adversas al docetaxel como resultado de la reducción del metabolismo. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se justifica una estrecha vigilancia clínica y puede ser adecuado ajustar la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente de CYP3A4 (consulte PRECAUCIONES GENERALES).

Se estudió la farmacocinética del docetaxel en presencia de prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel se metaboliza mediante CYP3A4 y se conoce que la prednisona induce CYP3A4. No se observó ningún efecto con importancia estadística de la prednisona sobre la farmacocinética del docetaxel.

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se vio influenciada por su administración simultánea. Los datos limitados de un estudio no controlado único indicaron la interacción entre el docetaxel y el carboplatino. En combinación con docetaxel, la depuración de carboplatino fue aproximadamente 50% mayor que los valores previamente informados para la monoterapia con carboplatino.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Genotoxicidad

Docetaxel no fue mutagénico en la prueba bacteriana de Ames o en los estudios de mutación bacteriana o del gen CHO/HPRT, pero indujo aberraciones cromosómicas en el estudio de aberración cromosómica *in vitro* en células CHO-K1 y en la prueba de micronúcleos *in vivo* en el ratón. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica del docetaxel.

Carcinogenicidad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel. Sin embargo, con base en su mecanismo de acción farmacodinámico, docetaxel puede ser carcinógeno.

Las reacciones adversas en los testículos observadas en estudios de toxicidad realizados en roedores indican que docetaxel puede afectar la fertilidad masculina.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El uso de docetaxel concentrado para inyección debe limitarse a las unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y solamente debe administrarse bajo supervisión de un oncólogo calificado.

Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

Dosis recomendada

Cáncer de mama Cáncer de mama metastásico

Monoterapia

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m², pero está asociado a mayor toxicidad.

Combinación con doxorubicina

Como tratamiento en primera línea, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m² en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m²).

Combinación con capecitabina

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas, cuando se combina con capecitabina administrada vía oral a 1,250 mg/m² dos veces al día (30 minutos después de terminar cada alimento), durante dos semanas, seguida por un periodo de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas. Consulte la información del producto capecitabina para calcular las dosis de acuerdo con el área de superficie corporal.

Combinación con trastuzumab (HER2+)

Para la combinación de docetaxel más trastuzumab, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 100 mg/m² cada tres semanas, con trastuzumab administrado cada semana. En el ensayo pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consulte la información del producto trastuzumab.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Combinación con doxorubicina y ciclofosfamida

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama es de 75 mg/m² administrados 1 hora después de la doxorubicina a 50 mg/m² y ciclofosfamida a 500 mg/m² cada 3 semanas durante seis ciclos en total (ver también Ajustes de la dosis durante el tratamiento y PRECAUCIONES, hematología).

Combinación con trastuzumab después de doxorubicina y ciclofosfamida (HER2+)

AC-TH. AC (ciclos 1-4): doxorubicina (A) 60 mg/m² seguido por ciclofosfamida (C) 600 mg/m² administrada cada tres semanas durante 4 ciclos.

TH (ciclos 5-8): Docetaxel (T) 100 mg/m² administrados cada tres semanas durante 4 ciclos y trastuzumab (H) administrado cada semana de acuerdo con el siguiente programa: ciclo 5 (inicia tres semanas después del último ciclo de AC). Día 1: trastuzumab 4 mg/kg (dosis de impregnación); día 2: Docetaxel 100 mg/m²; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg. Ciclos 6-8. Día 1: Docetaxel 100 mg/m² y trastuzumab 2 mg/kg; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: se administra trastuzumab 6 mg/kg cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante un 1 año en total.

Combinación con carboplatino y trastuzumab (HER2+)

TCH. TCH (ciclos 1-6): Docetaxel (T) 75 mg/m² y carboplatino (C) a una ABC de 6 mg/mL/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrado cada semana de acuerdo con el siguiente programa:

Ciclo 1. Día 1: trastuzumab 4 mg/kg (dosis de impregnación); día 2: Docetaxel 75 mg/m² y carboplatino a una AUC de 6 mg/mL/min; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Ciclos 2-6. Día 1: Docetaxel 75 mg/m² seguido por carboplatino a una ABC de 6 mg/mL/min y trastuzumab 2 mg/kg; días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg.

Tres semanas después del día 1 del ciclo 6: se administra trastuzumab 6 mg/kg cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante un 1 año en total.

Combinación con ciclofosfamida

La dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel durante 1 hora y 600 mg/m² de ciclofosfamida en administración intravenosa durante 30 a 60 minutos en el día 1 de un ciclo de 21 días por un total de cuatro ciclos. La premedicación con 8 mg de dexametasona oral, dos veces al día, se administra iniciando 1 día antes de administrar la inyección concentrada de docetaxel , y continúa durante un total de cinco dosis.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m² de Docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m², pero está asociado a mayor toxicidad.

En el caso de los pacientes que no han recibido quimioterapia para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, el régimen de dosis recomendado es docetaxel 75 mg/m² seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² durante 30 a 60 minutos. . En caso de falla de una terapia a base de platino, se recomienda docetaxel como agente único a razón de 75 mg/m².

Cáncer ovárico

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m² administrados en infusión durante una hora cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m², pero está asociado a mayor toxicidad.

Cáncer de próstata

La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel para el cáncer de próstata es de 75 mg/m² administrados en infusión durante una hora, cada tres semanas. Se administran 5 mg de prednisona o prednisolona, vía oral, dos veces al día, de manera continua, iniciando el día 1 y a lo largo de cada ciclo.

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir medicamento previo con antieméticos e hidratación apropiada (antes y después de la administración del cisplatino). Debe administrarse profilaxis para infecciones neutropénicas. Para conocer las modificaciones de la dosis del cisplatino y fluorouracilo, consulte la información del producto del fabricante.

Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323 “Estudio realizado en la molécula innovadora”)

Para el tratamiento de inducción del SCCHN, inoperable, localmente avanzado, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m², administrado en infusión durante una hora, seguida por la infusión de 75 mg/m² de cisplatino con duración de una hora en el día 1, seguido de la infusión continua de 750 mg/m² de fluorouracilo al día durante cinco días. Este régimen se administra cada tres semanas durante cuatro ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida por quimiorradioterapia (TAX 324 “Estudio realizado en la molécula innovadora”)

Para el tratamiento de inducción del SCCHN localmente avanzado (no resecable, con baja posibilidad de cura quirúrgica o preservación de órganos), la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m², administrado en infusión IV durante una hora en el día 1, seguida por 100 mg/m² de cisplatino administrado en infusión con duración de 30 minutos a tres horas y por la infusión continua de 1,000 mg/m² de fluorouracilo del día 1 al día 4. Este régimen se administra cada tres semanas durante tres ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

Premedicación

Premedicación en cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer ovárico y cáncer de cabeza y cuello

La premedicación con un corticoesteroide oral, como la dexametasona 16 mg/día (p.ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días, iniciando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Premedicación en el cáncer de próstata

Para el cáncer de próstata, dado el uso concurrente de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, tres horas y una hora antes de la infusión de docetaxel.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

La inyección concentrada de docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea mayor o igual a 1,500 células/mm³.

En pacientes tratados con dosis de 75 mg/m²

Los pacientes que experimenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante la terapia con docetaxel, deben reducir la dosis de 75 mg/m² a 55 mg/m² (o a 60 mg/m² en terapia adyuvante para el cáncer de mama). Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 55 mg/m² (o a 60 mg/m²), deberá interrumpirse el tratamiento.

En pacientes tratados con dosis de 100 mg/m²

Los pacientes que experimenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante la terapia con docetaxel, deben reducir la dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 75 mg/m², la dosis puede disminuirse de 75 mg/m² a 55 mg/m² o el tratamiento deberá interrumpirse.

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con capecitabina

Para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, consulte la información del producto correspondiente.

Para los pacientes que desarrollan la primera aparición de una toxicidad grado 2, que persista hasta el momento del siguiente tratamiento con docetaxel y capecitabina, retrase el tratamiento hasta que se alcance el grado 0 a 1 y reinicie con el 100% de la dosis original.

Para los pacientes que desarrollan la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, retrase el tratamiento hasta que se haya alcanzado el grado 0 a 1, después reinicie el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.

Para cualquier aparición subsecuente de toxicidad o cualquier toxicidad grado 4, interrumpa la dosis de docetaxel.

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con trastuzumab

Para la combinación de docetaxel más trastuzumab, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 100 mg/m² cada tres semanas, con trastuzumab administrado cada semana. Para conocer la dosis y administración de trastuzumab, consulte la información del producto correspondiente.

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con doxorubicina y ciclofosfamida

En los pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), el riesgo de mielodisplasia retardada o leucemia mieloide requiere un seguimiento hematológico (vea REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Los pacientes que reciben terapia adyuvante para el cáncer de mama con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) y quienes experimentan neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos subsecuentes. Los pacientes que continúen experimentando esta reacción deben permanecer con el tratamiento con G-CSF y reducir su dosis de docetaxel a 60 mg/m². Si no se utiliza G-CSF, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Los pacientes que experimenten estomatitis grado 3 o 4 deben reducir su dosis a 60 mg/m².

Pacientes tratados con Docetaxel en AC-TH o TCH

Los pacientes que reciban terapia adyuvante con AC-TH o TCH para cáncer de mama operable, cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimenten un episodio de neutropenia

febril o infección deben recibir G-CSF profiláctico en todos los ciclos subsecuentes. En caso de un segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar el G-CSF profiláctico y la dosis de docetaxel se reducirá de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen de AC-TH) o de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen de TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica, la neutropenia puede presentarse en el ciclo 1. Por lo tanto, debe utilizarse G-CSF tomando en consideración el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones actuales. Dependiendo del régimen de tratamiento, los pacientes que experimenten estomatitis de grado 3 o 4 deben disminuir su dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen de AC-TH) o de 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

Pacientes tratados con la combinación de Docetaxel con cisplatino y fluorouracilo en cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación apropiada de acuerdo con los lineamientos institucionales actuales. Debe administrarse G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada. Si ocurre un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar de utilizar G-CSF, debe reducirse la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si ocurren episodios subsecuentes de neutropenia complicada, la dosis de docetaxel debe reducirse de 60 a 45 mg/m².

En caso de trombocitopenia grado 4, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben volver a tratarse con ciclos subsecuentes de docetaxel, hasta que los neutrófilos recuperen un nivel > 1,500 células/mm³ y las plaquetas recuperen un nivel > 100,000 células/mm³. Suspenda el tratamiento si persisten estas toxicidades.

Para conocer la dosis y administración de cisplatino y fluorouracilo, consulte la información del producto correspondiente. Las modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel combinado con cisplatino y fluorouracilo se muestran en la Tabla 20.

Tabla 17: Modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con Docetaxel combinado con cisplatino y fluorouracilo

| Toxicidad | Ajuste de la dosis |
|---------------------------------|---|
| Diarrea grado 3 | 1er episodio: reduzca la dosis de fluorouracilo (FU) en un 20% 2° episodio: ahora reduzca la dosis de docetaxel en un 20% |
| Diarrea grado 4 | 1er episodio: reduzca la dosis de docetaxel y fluorouracilo (FU) en un 20% 2° episodio: suspenda el tratamiento |
| Estomatitis o mucositis grado 3 | 1er episodio: reduzca la dosis de fluorouracilo (FU) en un 20% 2° episodio: suspenda el fluorouracilo (FU) únicamente, en todos los ciclos subsecuentes 3er episodio: ahora reduzca la dosis de docetaxel en un 20% |
| Estomatitis o mucositis grado 4 | 1er episodio: suspenda el fluorouracilo (FU) únicamente, en todos los ciclos subsecuentes 2° episodio: reduzca la dosis de docetaxel en un 20% |

Ajuste de la dosis en:

Insuficiencia renal

Sin información disponible.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática tratados con dosis de 75 mg/m²:

Pfizer México

LLD_Mex_REACH project

Para los pacientes con aumento en la bilirrubina sérica y/o valores > 3.5 veces el límite superior normal (ULN) para ALT y AST y > 6 veces el ULN para la fosfatasa alcalina, no se recomienda reducción de dosis y no debe utilizarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

En pacientes tratados con dosis de 100 mg/m²:

Con base en los datos farmacocinéticos, para los pacientes que presentaron elevaciones de los valores de transaminasa (ALT y/o AST más de 1.5 veces el ULN y aumentos en la fosfatasa alcalina más de 2.5 veces el ULN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² (vea la sección Farmacocinética). Para aquellos pacientes con aumento en la bilirrubina sérica y/o valores > 3.5 veces el ULN para ALT y AST y > 6 veces el ULN para la fosfatasa alcalina, no se recomienda reducción de dosis y no debe utilizarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

Para conocer las indicaciones para reducción de dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, consulte la información del producto correspondiente.

Diálisis

Sin información disponible.

Enfermedad concomitante

Sin información disponible.

Dosis diaria máxima tolerada y dosis máxima para todo el transcurso de la terapia

La dosis diaria máxima es 100 mg/m². No se especifica la dosis máxima por ciclo.

Consejo de monitoreo

Debe realizarse un monitoreo frecuente de la biometría hemática completa en todos los pacientes durante el tratamiento con docetaxel.

Uso en niños

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de entre 1 mes y 18 años de edad.

No existe una administración relevante de docetaxel en la población pediátrica en casos de 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 de tipo II y III menos diferenciado.

Uso en personas de edad avanzada

Con base en la farmacocinética de la población, no existen instrucciones especiales para su uso en personas de edad avanzada.

Para pacientes de 60 años de edad o mayores, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina al 75% cuando se combina con docetaxel, (Para conocer las indicaciones para reducción de dosis de capecitabina, consulte la información del producto correspondiente.

Instrucciones para el uso o el manejo

Al igual que con todos los productos parenterales, la inyección concentrada de docetaxel debe someterse a una inspección visual antes de utilizarla. Las soluciones que contengan un precipitado deben descartarse.

No se recomienda el contacto de la inyección concentrada de docetaxel con el equipo plastificado de PVC o con los dispositivos utilizados para preparar las soluciones para la infusión. Con el fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que puede arrastrarse de las bolsas o equipos de infusión de PVC, la inyección concentrada de docetaxel final, y la dilución de la inyección concentrada para la infusión, deben almacenarse en frascos (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico (de polipropileno o poliolefina) y administrarse por medio de equipos de administración cuyo lumen esté recubierto con polietileno.

Preparación y almacenamiento de la solución de infusión

Con base en la dosis requerida para el paciente expresada en mg, retire asépticamente el volumen correspondiente del número apropiado de frascos ampolla, utilizando una jeringa graduada provista de una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría una solución de 14 ml de la inyección concentrada de docetaxel.

Inyecte el volumen requerido en una bolsa o frasco de infusión de 250 ml que contenga una solución de cloruro de sodio al 0.9% o una solución de glucosa al 5%. Si se requiere una dosis mayor a 200 mg de docetaxel, utilice un mayor volumen del vehículo de infusión para que no se exceda la concentración de 0.74 mg/mL de docetaxel. Mezcle manualmente la bolsa o frasco de vidrio de infusión, con un movimiento oscilatorio.

La solución de la inyección concentrada de docetaxel para infusión debe administrarse asépticamente vía intravenosa como infusión con duración de una hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de iluminación.

La solución para infusión es estable a temperatura ambiente (25°C) por un periodo máximo de cuatro horas. Sin embargo, para reducir los riesgos microbiológicos y el riesgo de cristalización de docetaxel en las soluciones diluidas, se recomienda que la dilución se realice inmediatamente antes de utilizarla y que la infusión inicie tan pronto como se haya preparado la solución. Si es necesario almacenar la solución, manténgala a una temperatura de 2-8°C durante un máximo de 24 horas.

Debe descartarse cualquier residuo posterior a la infusión. No debe utilizarse ninguna solución que se haya decolorado, que luzca opaca o que contenga partículas visibles.

Desecho. Todos los materiales que se han utilizado para la dilución y administración deben desecharse de acuerdo con los procedimientos estándar.

Recomendaciones para un manejo seguro

La inyección concentrada de docetaxel es un agente antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario tener cuidado al manejarlos y al preparar las soluciones con docetaxel. Se recomienda utilizar guantes. Si la inyección concentrada de docetaxel o la solución de infusión de docetaxel entra en contacto con la piel, lave de inmediato y exhaustivamente con agua y jabón. Si la inyección concentrada de docetaxel o la solución de infusión de docetaxel entra en contacto con las membranas mucosas, lave de inmediato y exhaustivamente con agua.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Síntomas

Existen dos reportes de sobredosis. Un paciente recibió 150 mg/m² de docetaxel y el otro recibió 200 mg/m² de docetaxel en infusión con duración de una hora. Ambos se recuperaron después de experimentar neutropenia severa, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesias leves.

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y deben monitorearse cuidadosamente sus funciones vitales. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de docetaxel. Las principales complicaciones anticipadas de sobredosis consistirían en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico tan pronto como descubran la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas, según se requiera.

13. PRESENTACIONES

La inyección concentrada de docetaxel es una solución estéril, transparente, incolora a color amarillo pálido, libre de partículas visibles. La solución de la inyección concentrada de Docetaxel está disponible en frascos ampula de vidrio transparente con dosis individuales de 20 mg/2 mL y 80 mg/8 mL con tapones elastoméricos, sellos de aluminio y tapas con cierre "flip off". Cada presentación debe diluirse antes de la administración intravenosa. Utilice el medicamento en un paciente y en una sola ocasión.

Caja con 1 frasco ampula de 20 mg/2mL

Caja con 1 frasco ampula de 80 mg/8mL

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos. No se administre si el cierre ha sido violado.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx, al correo MEX.AEReporting@pfizer.com y a la línea Pfizer 01800 401 2002

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en India por:

Zydus Hospira Oncology Private Limited

Plot n°- 3, Pharmez – Special Economic Zone, N.H. n°- 8A, Sarkhej – Bavla Road, Village – Matoda; Tal – Sanand, Matoda – 382 213, Ahmedabad, Gujarat State, India.

Distribuido por:

Pfizer S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México, México.

Pfizer México

LLD_Mex_REACH project

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: Reg. No 225M2016 IV SSA
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0001

Fecha de aprobación: 20-Mar-2019

| Para control Interno de Pfizer | |
|----------------------------------|--|
| Elaboró: | Laura García |
| Fecha de elaboración: | 18/Diciembre/2017 |
| Médico que revisó y aprobó: | Oscar Cortés Gómez Rueda |
| Fecha de Aprobación: | 14/DIC/17 |
| Referencia: | SPC del producto Innovador 15/Junio/2017 |
| Motivo y descripción del cambio: | Alineación del documento local al documento del producto innovador, se actualizan las siguientes secciones: Indicaciones terapéuticas, Farmacocinética y farmacodinamia, Contraindicaciones, Precauciones generales, Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Reacciones secundarias y adversas, Interacciones medicamentosas y de otro género, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad, Dosis y vía de administración y Leyendas de protección.. |