

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Ebewe 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Cada vial de 2 ml contiene 20 mg de docetaxel anhidro (10 mg/ml).

Cada vial de 8 ml contiene 80 mg de docetaxel anhidro (10 mg/ml).

Cada vial de 16 ml contiene 160 mg de docetaxel anhidro (10 mg/ml).

Excipientes: cada vial monodosis de concentrado para solución contiene un 27% (p/p) de etanol 96%.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta; pH 3,0 – 4,5.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como adyuvante en el tratamiento de pacientes con:

- cáncer de mama operable con afectación ganglionar,
- cáncer de mama operable sin afectación ganglionar.

En pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a pacientes candidatos de recibir quimioterapia de acuerdo a los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del cáncer de mama precoz (ver sección 5.1).

Docetaxel en combinación con doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.

Docetaxel utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante.

Docetaxel en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Docetaxel en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

### Cáncer de pulmón no microcítico

Docetaxel está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa.

Docetaxel en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no operable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad.

### Cáncer de próstata

Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.

### Adenocarcinoma gástrico

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

### Cáncer de cabeza y cuello

Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado.

## **4.2 Posología y forma de administración**

El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

### Dosis recomendada

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

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

### Cáncer de mama

Para el tratamiento suplementario de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> administrado 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (régimen TAC) (ver también “Ajustes de dosis durante el tratamiento”).

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la posología recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m<sup>2</sup>. En tratamiento en primera línea, se suministran 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en terapia combinada con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el ensayo pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel se administraron inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si se toleró bien la dosis anterior de trastuzumab. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina según la superficie de área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

#### Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para el tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m<sup>2</sup>, como agente único.

#### Cáncer de próstata

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>. Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral, dos veces al día (ver sección 5.1).

#### Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino.

El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (ver también “Ajustes de dosis durante el tratamiento”).

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se puede emplear factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los ensayos TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del grupo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no operable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Para las modificaciones de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver las fichas técnicas correspondientes.

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

##### General

Docetaxel no se debe administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup>

y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento se debe interrumpir.

#### Terapia adyuvante para cáncer de mama

En pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, se debe considerar el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m<sup>2</sup> para todos los ciclos posteriores (ver secciones 4.4 y 4.8). A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 o 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

#### En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue menor de 25.000 células/mm<sup>3</sup>, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

#### En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que persista en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.
- En pacientes que desarrollan toxicidad en Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, continuando el tratamiento con 55 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

Para las modificaciones posológicas de trastuzumab, ver la ficha técnica de trastuzumab.

#### En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia Grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. No se debe tratar de nuevo a los pacientes con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (Ver sección 4.4).

Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

| <b>Toxicidad</b>              | <b>Ajuste de dosis</b>   |
|-------------------------------|--|
| Diarrea grado 3               | Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU.<br>Segundo episodio: reducir un 20% la dosis de docetaxel.   |
| Diarrea grado 4               | Primer episodio: reducir un 20% la dosis de docetaxel y de 5-FU.<br>Segundo episodio: suspender el tratamiento.  |
| Estomatitis/mucositis grado 3 | Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU.<br>Segundo episodio: suspender sólo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes.<br>Tercer episodio: reducir un 20% la dosis de docetaxel. |
| Estomatitis/mucositis grado 4 | Primer episodio: suspender sólo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes.<br>Segundo episodio: reducir un 20% la dosis de docetaxel.  |

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver las fichas técnicas.

En el ensayo pivotal de carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, en los pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluida neutropenia prolongada, neutropenia febril, o infección), se aconsejó utilizar G-CSF para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo, días 6-15) en los siguientes ciclos.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con alteración hepática*

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica por encima del límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT superiores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina por encima de 6 veces el límite superior del rango normal, docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis. En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT por encima de 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal tratados con docetaxel.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de docetaxel en niños de 1 mes a menos de 18 años con carcinoma nasofaríngeo no se ha establecido. No hay suficientes datos disponibles sobre el uso de docetaxel en población pediátrica con cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, esto no incluye carcinoma nasofaríngeo poco diferenciado de tipo II y III.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Docetaxel no debe utilizarse en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

No debe utilizarse docetaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave, dado que no se dispone de datos al respecto (ver secciones 4.2 y 4.4).

También se aplican las contraindicaciones de otros medicamentos cuando se combinan con docetaxel.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Docetaxel se debe administrar solamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Se deben tener disponibles los recursos de apoyo adecuados debido a la

posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda la monitorización cuidadosa de las funciones vitales durante la perfusión.

En cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es oral 8 mg de dexametasona, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

### Hematología

Neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea mayor o igual a 1.500 células/mm<sup>3</sup> (ver sección 4.2).

En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días) durante un ciclo del tratamiento con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas (ver sección 4.2).

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se produjo una menor incidencia de neutropenia febril e infección neutropénica cuando recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF en profilaxis para atenuar el riesgo de neutropenia con complicaciones (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes tratados con TCF (ver secciones 4.2 y 4.8).

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), tiene lugar a dosis bajas neutropenia febril y/o neutropenia infecciosa cuando los pacientes reciben profilaxis primaria con G-CSF. La profilaxis primaria con G-CSF se debe tener en cuenta en pacientes que están en tratamiento adyuvante con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o neutropenia infecciosa). Aquellos pacientes en tratamiento con TAC deben estar monitorizados de cerca (ver secciones 4.2 y 4.8).

### Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o exantema o eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel.

### Reacciones cutáneas

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

### Retención de líquidos

Los pacientes con retención de líquidos grave, como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, deben ser estrechamente monitorizados.

### Trastornos respiratorios



Han sido notificados síndrome de distress respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia y pueden estar asociados a desenlace fatal. Los casos de neumonitis por radiación han sido notificados en pacientes que recibieron radioterapia concomitante.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, los pacientes deben ser estrechamente vigilados, investigados con prontitud y tratados adecuadamente. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso precoz de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición. El beneficio de reanudar el tratamiento con docetaxel debe ser evaluado cuidadosamente.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) 1,5 veces por encima del límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica 2,5 veces por encima del límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2).

En pacientes con bilirrubina sérica por encima del límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado. En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina 2,5 veces por encima del límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No se dispone de datos en pacientes con la función renal gravemente alterada tratados con docetaxel.

#### Sistema nervioso

El desarrollo de una neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver sección 4.2).

#### Toxicidad cardiaca

Se ha descrito fallo cardiaco en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderado a grave y se ha asociado con muerte (ver sección 4.8).

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardiaca basal. La función cardiaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardiaca. Para más detalles, ver la ficha técnica de trastuzumab.

#### Trastornos oculares

Ha sido notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con problemas de visión se deben someter a un examen oftalmológico completo y de forma inmediata. En el caso de que EMC sea diagnosticado, el tratamiento con docetaxel se debe interrumpir e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

#### Otras

Deberán tomar medidas anticonceptivas tanto hombres como mujeres durante el tratamiento y al menos seis meses después de finalizar la terapia en hombres (ver sección 4.6).

El uso concomitante de docetaxel con inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) debe evitarse (ver sección 4.5).

#### Precauciones adicionales de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

##### Neutropenia complicada

Se debe considerar el uso de G-CFS y una reducción de la dosis en los pacientes que presenten neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección) (ver sección 4.2).

##### Reacciones gastrointestinales

Síntomas tempranos como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben ser valoradas y tratadas de forma inmediata.

##### Insuficiencia cardiaca congestiva

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento. Los pacientes tratados con régimen TAC para el cáncer de mama con ganglios positivos, el riesgo de CHF ha demostrado ser mayor durante el primer año después del tratamiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

##### Leucemia

En los pacientes tratados con docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se requiere un seguimiento hematológico por el riesgo de mielodisplasia o leucemia mieloide tardía.

##### Pacientes con 4 o más nódulos

A medida que el beneficio observado en pacientes con 4 o + nódulos no fue estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global (SG), la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + nódulos no se demostró plenamente en el análisis final (ver sección 5.1).

##### Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados en pacientes mayores de 70 años de edad en tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida.

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en un estudio de cáncer de próstata, 209 pacientes tenían 65 o más años y 68 pacientes eran mayores de 75. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la tasa de incidencia de aparición de cambios en las uñas relacionada con el tratamiento aumentó en un  $\geq 10\%$  en pacientes de 65 años de edad o fue incluso superior en comparación con los pacientes más jóvenes. La incidencia de aparición de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico relacionados con el tratamiento fue un  $\geq 10\%$  superior en pacientes de 75 años o más frente a los de menos de 65 años.

De los 300 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II), 74 tenían al menos 65 años de edad y 4 pacientes tenían al menos 75 años. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente vigilados.

#### **Este medicamento contiene etanol**

Este medicamento contiene un 27% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 4.100 mg de alcohol por 160 mg (dosis media), lo que equivale a menos de 100 ml de cerveza o menos de 33 ml de vino.



Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

Esto debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en niños o en grupos de alto riesgo, como por ejemplo pacientes con enfermedad hepática o epilepsia

La cantidad en alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad en alcohol de este medicamento puede impedir la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina, nifedipino, troleandomicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial riesgo de interacción significativa.

En caso de combinación con otros inhibidores de CYP3A4, la aparición de efectos adversos de docetaxel se puede ver incrementada, como resultado de una reducción del metabolismo. Si el uso concomitante de inhibidores CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) no puedan evitarse, se justifica una vigilancia clínica estrecha y puede ser adecuado un ajuste de dosis durante el tratamiento con un inhibidor CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4 conduce a una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49 %.

La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que prednisona induce al CYP3A4. No se han observado efectos estadísticamente significativos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

La unión del docetaxel a proteínas es elevada (> 95%). Aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* de docetaxel con medicaciones administradas conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas, como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan a la unión de docetaxel a proteínas. Además dexametasona no afecta a la unión de docetaxel a proteínas. Docetaxel no afecta a la unión de digoxina a proteínas.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se dispone de información sobre el uso de docetaxel en mujeres embarazadas. Docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, docetaxel no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente indicado.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel de que deben evitar quedarse embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

## Lactancia

Docetaxel es una sustancia lipofílica pero no se sabe si se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debido a potenciales reacciones adversas sobre los lactantes, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con docetaxel.

## Fertilidad

Se debe utilizar un método efectivo de contracepción durante el tratamiento.

En ensayos no-clínicos, docetaxel ha demostrado efectos genotóxicos y que puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Por lo tanto, se debe advertir a los hombres que estén en tratamiento con docetaxel que no pueden concebir un hijo durante y hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento, asimismo, se le debe recomendar la conservación del esperma antes del tratamiento.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No existen estudios disponibles que demuestren que se ve afectada la capacidad para conducir o manejar máquinas.

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

### **4.8 Reacciones 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:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> 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).
- 1276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805 respectivamente) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (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) y 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 ( $< 1/10.000$ ) desconocidas (no puede 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 en monoterapia 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/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, 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 las reacciones adversas 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

Generalmente, han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas a los pocos minutos de haber comenzado la perfusión de docetaxel. Los síntomas que se han notificado con más frecuencia han sido: enrojecimiento, exantema con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea, fiebre o escalofríos. Las reacciones graves se caracterizan por hipotensión y/o broncoespasmo o exantema/eritema generalizado (ver sección 4.4).

#### Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). 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 exantemas, 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 (ver secciones 4.2 y 4.4) 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 hinchazón 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 o más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver sección 4.4).

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama:

#### Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|--|---|---------------------------------------|--|
| Infecciones e                                    | Infecciones (G3/4:                        | Infección asociada a                  |  |

|   |   |   |                          |
|---|---|---|--------------------------|
| infestaciones   | 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)  | 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 periférica sensorial (G3: 4,1%); Neuropatía periférica motora (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%) |   |                          |
| Trastornos cardiacos  |   | Arritmia (G3/4: (0,7%)  | Fallo cardiaco           |
| Trastornos vasculares   |   | Hipotensión;<br>Hipertensión;<br>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%)                          | Extreñimiento (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; reacción cutánea (G3/4: 5,9%); Alteraciones de la uñas (graves: 2,6 %)                              |   |                          |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia (grave: 1,4%)   | Atralgia  |                          |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); dolor  | Reacción en el lugar de la perfusión; Dolor torácico no cardiaco (grave: 0,4%)                      |                          |
| Exploraciones complementarias                                     |   | G3/4 aumento de bilirrubina en sangre (< 5%); G3/4 aumento de la fosfatasa alcalina en sangre       |                          |

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  |  | ( $< 4\%$ );<br>G3/4 aumento AST<br>( $< 3\%$ );<br>G3/4 aumento ALT<br>( $< 2\%$ ) |  |
|--|--|---|--|

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama por docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia grado 3/4.

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/ m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/ m<sup>2</sup>); sin embargo, si se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

| Sistema de clasificación de órganos MedRA       | 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%);<br>Anemia (G3/4: 10,8%);<br>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 periférica sensorial (G3/4: 0,8%)                                    | Neuropatía periférica motora (G3/4: 2,5%) |
| Trastornos cardiacos                            |   | Arritmia(no grave)                        |
| Trastornos vasculares                           |   | Hipotensión                               |
| Trastornos gastrointestinales                   | Náuseas (G3/4: 3,3%);<br>Estomatitis (G3/4: 1,7%);                              | Estreñimiento                             |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | Vómitos (G3/4: 0,8%);<br>Diarrea (G3/4: 1,7%)                            |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia;<br>Reacción cutánea (G3/4: 0,8%);                              | Alteraciones en las uñas (graves: 0,8%)         |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |  | Mialgia   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 12,4%);<br>Retención de líquidos (grave: 0,8%);<br>Dolor |   |
| Exploraciones complementarias                                     |  | G3/4 Aumento de la bilirrubina en sangre (< 2%) |

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama:  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina

| Sistema de clasificación de órganos MedRA       | Reacciones adversas muy frecuentes  | Reacciones adversas frecuentes            | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|---|---|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Infecciones (G3/4: 7,8%)  |   |                                     |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 91,7%);<br>Anemia (G3/4: 9,4%);<br>Neutropenia febril;<br>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 periférica motora (G3/4: 0,4%) |                                     |
| Trastornos cardiacos                            |   | Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)       |                                     |
| Trastornos vasculares                           |   |   | Hipotensión                         |
| Trastornos gastrointestinales                   | Náuseas (G3/4: 5%);<br>Estomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Diarrea (G3/4: 6,2%);<br>Vómitos (G3/4: 5%);<br>Extreñimiento |   |                                     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo   | Alopecia<br>Alteraciones de las uñas  |   |                                     |



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|   | (grave: 0,4%);<br>Reacción cutánea (no grave)                           |  |   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |   | Mialgia  |   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 8,1%);<br>Retención de líquidos (grave: 1,2%);<br>Dolor | Reacción en el lugar de la perfusión   |   |
| Exploraciones complementarias                                     |   | G3/4 aumento bilirrubina en sangre (< 2,5%);<br>G3/4 aumento fosfatasa alcalina en sangre (< 2,5%) | G3/4 aumento AST (< 1%);<br>G3/4 aumento ALT (< 1%) |

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama:  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

| Sistema de clasificación de órganos MedRA       | Reacciones adversas muy frecuentes  | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Infecciones (G3/4: 5,7%)  |                                |                                     |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anemia (G3/4: 6,9%);<br>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 periférica sensorial (G3: 3,7%)<br>Neuropatía periférica motora (G3/4: 2%) |                                |                                     |
| Trastornos cardiacos                            |   | Arritmia (G3/4: 0,7%)          | Fallo cardiaco                      |
| Trastornos vasculares                           |   | Hipotensión (G3/4: 0,7%)       |                                     |
| Trastornos gastrointestinales                   | Náuseas (G3/4: 9,6%);<br>Vómitos (G3/4: 7,6%);<br>Diarrea (G3/4: 6,4%);               | Estreñimiento                  |                                     |

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

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab

| Sistema de clasificación de órganos MedRA           | Reacciones adversas muy frecuentes   | Reacciones adversas frecuentes |
|---|--|--------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Neutropenia febril (incluye neutropenia con fiebre y con el uso de antibióticos) o sepsis neutropénica |                                |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición        | Anorexia   |                                |
| Trastornos psiquiátricos                            | Insomnio   |                                |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Parestesia; dolor de cabeza;<br>Disgeusia; hipoanestesia   |                                |
| Trastornos oculares                                 | Aumento de la lacrimación;<br>Conjuntivitis  |                                |
| Trastornos cardiacos                                |  | Fallo cardiaco                 |
| Trastornos vasculares                               | Linfoedema   |                                |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Epistaxis; dolor faringéolaringeal;<br>Nasofaringitis;<br>disnea;<br>tos; Rinorrea   |                                |
| Trastornos gastrointestinales                       | Náusea; diarrea; vómitos;<br>estreñimiento; estomatitis;<br>dispepsia; dolor abdominal   |                                |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Alopecia; eritema; exantema;<br>alteraciones en las uñas   |                                |

|   |  |          |
|---|--|----------|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia; Artralgia ; 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 de gripe ; dolor torácico; escalofríos | Letargia |
| Exploraciones complementarias                                     | Aumento de peso  |          |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama por docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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).

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama:

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con capecitabina

| Sistema de clasificación de órganos MedRA           | 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; dolor de cabeza(G3/4: < 1%); neuropatía periférica  |
| Trastornos oculares                                 | Aumento del lagrimeo  |   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Dolor faringéolaringeal (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%); | Dolor abdominal superior, sequedad de boca                  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | Estreñimiento (G3/4: 1%);<br>Dolor abdominal (G3/4: 2%);<br>Dispepsia                                     |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Síndrome de mano y pie (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Alteraciones en las uñas (G3/4: 2%)        | Dermatitis;<br>Exantema eritematoso (G3/4: < 1%);<br>decoloración de las uñas<br>Onicólisis (G3/4: 1%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia (G3/4: 2%);<br>artralgia (G3/4: 1%)   | Dolor en las extremidades (G3/4: < 1%);<br>Dolor de espalda (G3/4: 1%)                                 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 3%);<br>pirexia (G3/4: 1%);<br>fatiga/debilidad (G3/4: 5%);<br>edema periférico (G3/4: 1%) | Letargia;<br>dolor   |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Disminución de peso;<br>G3/4 aumento de la bilirrubina en sangre (9%)                                  |

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona

| Sistema de clasificación de órganos MedRA           | Reacciones adversas muy frecuentes   | Reacciones adversas frecuentes                                  |
|---|--|---|
| Infecciones e infestaciones                         | Infecciones (G3/4: 3,3%)   |   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Anemia (G3/4: 4,9%)  | Trombocitopenia (G3/4: 0,6%);<br>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 periférica sensorial (G3/4: 1,2%);<br>Disgeusia (G3/4: 0%)  | Neuropatía periférica motora (G3/4: 0%)                         |
| Trastornos oculares                                 |  | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)                               |
| Trastornos cardiacos                                |  | Disminución de la función del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |  | Epistaxis (G3/4: 0%);<br>Disnea (G3/4: 0,6%);<br>Tos (G3/4: 0%) |
| Trastornos gastrointestinales                       | Nauseas (G3/4: 2,4%);<br>Diarrea (G3/4: 1,2%);<br>Estomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%);<br>Vómitos (G3/4: 1,2%) |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo       | Alopecia;<br>Alteraciones en las uñas (no graves)  | Exantema exfoliativo (G3/4: 0,3%)                               |
| Trastornos musculoesqueléticos y                    |  | Atralgia (G3/4: 0,3%);  |

|   |   |                      |
|---|---|----------------------|
| del tejido conjuntivo   |   | Mialgia (G3/4: 0,3%) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga (G3/4: 3,9%);<br>Retención de líquidos (grave: 0,6%) |                      |

Terapia adyuvante con docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316) y nódulos-negativos (GEICAM 9805).

| Sistema de clasificación de órganos MedRA           | Reacciones adversas muy frecuentes   | Reacciones adversas frecuentes                 | Reacciones adversas poco frecuentes   |
|---|--|--|---|
| Infecciones e infestaciones                         | Infecciones (G3/4: 2,4%);<br>Infección neutropénica (G3/4: 2,7%).  |  |   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Anaemia (G3/4: 3%);<br>Neutropenia (G3/4: 59,2%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 1,6%);<br>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%);<br>Neuropatía periférica (G3/4: 0,1%)  | Neuropatía periférica motora (G3/4: 0%);       | Síncope (G3/4: 0%);<br>Neurotoxicidad (G3/4: 0%);<br>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                               | Acaloramiento (G3/4: 0,5%)   | Hipotensión (G3/4: 0%);<br>Flebitis (G3/4: 0%) | Linfoedema (G3/4: 0%)   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |  | Tos (G3/4: 0%)                                 |   |
| Trastornos gastrointestinales                       | Nauseas (G3/4: 5%);<br>Estomatitis (G3/4: 6%);<br>Vómitos (G3/4: 4,2%);<br>Diarrea (G3/4: 3,4%);<br>Estreñimiento (G3/4: 0,5%) | Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)                   |   |

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia(G3/4: 0,1%); Alteraciones 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%); Atralgia (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%); Pírexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)                            |   |  |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Aumento de peso (G3/4: 0%);<br>Disminución de peso (G3/4: 0,2%) |  |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316) y con nódulos negativos (GEICAM 9805)

#### Trastornos del sistema nervioso

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el tiempo de seguimiento en 10 de los 84 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia en el ensayo con pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316).

#### Trastornos cardiacos

En el estudio TAX316, 26 pacientes (3,5 %) en el grupo TAC y en 17 pacientes (2,3%) en el grupo FAC experimentaron infarto de miocardio congestivo. Todos los pacientes a excepción de un paciente en cada grupo fueron diagnosticados de infarto después de más de 30 días tras el tratamiento. Dos pacientes en el grupo TAC y 4 pacientes en el grupo FAC fallecieron a causa del infarto.

En el estudio GEICAM9805, 3 pacientes (0,6%) en grupo TAC y 3 pacientes (0,6%) en FAC desarrollaron fallo cardiaco congestivo durante el periodo de seguimiento. Un paciente en el grupo TAC murió debido a una cardiomiopatía dilatada.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se observó que la alopecia continuaba en el tiempo de seguimiento tras la finalización de la quimioterapia se notificó en 687 de 744 pacientes en TAC y en 645 de 736 pacientes FAC. Al final del periodo de seguimiento (media actual del periodo de seguimiento de 96 meses), se observó que la alopecia continuaba, en 29 de los pacientes TAC (3,9%) y en 16 pacientes (2,2 %).

En el estudio GEICAM9805, la alopecia persistió en el período de seguimiento (media de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) y se observó que en curso en 49 pacientes (9,2 %) en el grupo TAC y 35 pacientes (6,7 %) en grupo FAC. La alopecia relacionada con el fármaco del estudio se inició o empeoró durante el período de seguimiento de 42 pacientes (7,9 %) en el brazo TAC y 30 pacientes ( 5,8 %) en el grupo FAC.

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Se observaron casos de amenorrea durante el tiempo de seguimiento del tratamiento en 121 pacientes de los 202 pacientes con amenorrea al final de la quimioterapia en el estudio (TAX 316).



En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea persistió en el periodo de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 días) se observó para llevarlo a cabo en 18 pacientes (3,4 %) en el grupo TAC y 5 pacientes (1,0 %) en el grupo FAC.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el estudio TAX316, se observaron casos de edema periférico durante el tiempo de seguimiento del tratamiento en 19 de los 119 pacientes con edema periférico en el grupo TAC y 4 de los 23 pacientes con edema periférico en el grupo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, se observaron casos de linfedema en 4 de los 5 pacientes En el grupo TAC y en 1 de 2 pacientes en el grupo FAC al final de la quimioterapia y no se resolvieron durante el periodo de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 días y 5 meses). La astenia persistió en el periodo de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses) y se observó que estaba en marcha en 12 pacientes (2,3 %) en el grupo TAC y 4 pacientes (0,8 %) en el grupo FAC.

#### Leucemia aguda/ síndrome mielodisplásico

Tras 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificaron casos de leucemia aguda en 4 de los 744 pacientes TAC y en 1 de los 736 pacientes FAC. Se notificaron casos de síndrome mielodisplásico en 2 de los 744 pacientes TAC y en 1 de los 736 pacientes FAC.

Tras un periodo de seguimiento de 77 meses, se dieron casos de leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2 %) que recibieron docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida en el estudio GEICAM 9805. No se notificaron casos de pacientes que recibían tratamiento con fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. No se diagnosticaron casos de pacientes con síndrome mielodisplásico en cada grupo de tratamiento.

#### Complicaciones neutropénicas

La tabla siguiente muestra la incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril y neutropenia infecciosa disminuyó en aquellos pacientes que recibieron tratamiento primario profiláctico G-CSF, después fue obligatorio en los pacientes del grupo TAC en el estudio GEICAM.

#### Complicaciones neutropénicas en pacientes en tratamiento TAC con o sin tratamiento profiláctico G-CSF (GEICAM 9805)

|                                    | <u>Con Profilaxis primaria<br/>con G-CSF<br/>(n = 111)<br/>n (%)</u> | <u>Con Profilaxis primaria<br/>con G-CSF<br/>(n = 421)<br/>n (%)</u> |
|------------------------------------|--|--|
| <u>Neutropenia (Grado 4)</u>       | <u>104 (93,7)</u>  | <u>135 (32,1)</u>  |
| Neutropenia febril                 | 28 (25,2)  | 23 (5,5)   |
| Infección neutropénica             | 14 (12,6)  | 21 (5,0)   |
| Infección neutropénica (Grado 3-4) | 2 (1,8)  | 5 (1,2)  |

#### Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para adenocarcinoma gástrico

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> |
|--|--|---------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                      | Infección neutropénica; infección (G3/4: 11,7%)  |                                       |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático  | Anemia (G3/4: 20,9%);<br>Neutropenia (G3/4: 83,2%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 8,8%);<br>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%);<br>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%);<br>Nauseas (G3/4: 16%);<br>Estomatitis (G3/4: 23,7%);<br>Vómitos (G3/4: 14,3%) | Estreñimiento (G3/4: 1,0%);<br>Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%);<br>Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia (G3/4: 4,0%)   | Exantema/picor (G3/4: 0,7%);<br>Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%);<br>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 en el cáncer de adenocarcinoma gástrico para TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> 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).

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para cáncer de cabeza y cuello

Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

| Sistema de clasificación de órganos MedRA | Reacciones adversas muy frecuentes                | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|---|--------------------------------|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones               | Infección (G3/4: 6,3%);<br>Infección neutropénica |                                |                                     |
| Neoplasias benignas y                     |   | Dolor cancerígeno              |                                     |

|   |  |  |                       |
|---|--|--|-----------------------|
| malignas e inespecíficas (incl quistes y pólipos)                 |  | (G3/4: 0,6%)   |                       |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Neutropenia (G3/4: 76.3%);<br>Anemia (G3/4: 9.2%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 5.2%)                 | Neutropenia febril   |                       |
| Trastornos del sistema inmunológico                               |  | Hipersensibilidad (no grave)   |                       |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Anorexia (G3/4: 0.6%)  |  |                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Disgeusia/Parosmia;<br>Neuropatía periférica sensorial (G3/4: 0,6%)                                | Mareos   |                       |
| Trastornos oculares   |  | Aumento del lagrimeo;<br>Conjuntivitis   |                       |
| Trastornos del oído y del laberinto                               |  | Alteraciones auditivas   |                       |
| Trastornos cardiacos  |  | Isquemia de miocardio (G3/4:1,7%)  | Arritmia (G3/4: 0,6%) |
| Trastornos vasculares   |  | Alteraciones venosas (G3/4: 0,6%)  |                       |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náusea (G3/4: 0.6%);<br>Estomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Diarrea (G3/4: 2.9%);<br>Vómitos (G3/4: 0.6%) | Estreñimiento;<br>Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0.6%);<br>Dolor abdominal;<br>Dispepsia;<br>Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%) |                       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia (G3/4: 10,9%)   | Exantema pruritoso;<br>Sequedad en la piel;<br>Exfoliación de la piel (G3/4: 0,6%)   |                       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |  | Mialgia (G3/4: 0,6%)   |                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 3.4%);<br>Pirexia (G3/4: 0.6%);<br>Retención de líquidos;<br>Edema                  |  |                       |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Aumento de peso  |                       |

Terapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

| Sistema de clasificación de órganos MedRA                               | Reacciones adversas muy frecuentes  | Reacciones adversas frecuentes  | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|---|---|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones   | Infección (G3/4: 3,6%)  | Infección neutropénica  |                                     |
| Neoplasias malignas, benignas e inespecíficas (incl. quistes y pólipos) |   | Dolor cancerígeno (G3/4: 2 %)   |                                     |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                         | Neutropenia (G3/4: 83,5%);<br>Anemia (G3/4: 12,4%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 4,0%);<br>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%);<br>Neuropatía periférica sensorial (G3/4: 1,2%)   | Mareo (G3/4: 2,0%);<br>Neuropatía periférica motora (G3/4: 0,4%)  |                                     |
| Trastornos oculares   |   | Aumento del lagrimeo  | Conjuntivitis                       |
| Trastornos del oído y del laberinto                                     | Alteraciones auditivas (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%);<br>Estomatitis (G3/4: 20,7%);<br>Vómitos(G3/4: 8,4%);<br>Diarrea (G3/4: 8%);<br>Oesofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%);<br>Estreñimiento (G3/4: 0,4%) | Dispepsia (G3/4: 0,8%);<br>Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%);<br>Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%) |                                     |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                           | Alopecia (G3/4: 4,0%);<br>Exantema pruritoso  | Sequedad en la piel;<br>descamación   |                                     |
| Trastornos  |   | Mialgia (G3/4: 0,4%)  |                                     |

|   |   |  |                 |
|---|---|--|-----------------|
| muscoloesqueléticos y del tejido conectivo                        |   |  |                 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 4,0%);<br>Pirexia (G3/4: 3,6%);<br>Retención de líquidos (G3/4: 1,2%);<br>Edema (G3/4: 1.2%) |  |                 |
| Exploraciones complementarias                                     | Disminución de peso   |  | Aumento de peso |

### Experiencia post-comercialización

#### Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Se han notificado casos raros de leucemia mieloide y síndrome mielodisplásico asociado con docetaxel cuando se usa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos 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, en algunos casos con desenlace fatal.

#### 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

Se han notificado casos muy raros 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. Han sido notificados casos de edema macular cistoide en pacientes tratados con docetaxel.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Se han notificado casos raros de ototoxicidad, trastornos y/o pérdida de audición.

#### Trastornos cardiacos

Se han notificado algunos casos de infarto de miocardio.

#### Trastornos vasculares

Se han notificado, raramente, casos de tromboembolismo venoso.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

#### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos raros de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han comunicado casos raros de íleo paralítico y de obstrucción intestinal.

#### Trastornos hepato biliares

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, en algunos casos con desenlace fatal, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas pre-existentes.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado con docetaxel casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis 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 persistente.

#### Trastornos renales y urinarios

Se ha notificado insuficiencia renal y fallo renal. En el 20 % de los casos no había factores de riesgo para fallo agudo renal tales como administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos y alteraciones 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 la nutrición

Han sido notificados casos de hiponatremia, en su mayoría asociados con deshidratación, vómitos y neumonía.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

## **4.9 Sobredosis**

Se han notificado pocos casos de sobredosis. No existe antídoto conocido para la sobredosis con docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá ingresar en una unidad especializada y las funciones vitales serán monitorizadas muy estrictamente. En caso de sobredosis, se espera un empeoramiento de las reacciones adversas. Las complicaciones más precoces e importantes de la sobredosis pueden consistir en depresión medular, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deberían recibir una terapia con G-CSF tan pronto como sea posible desde que se conoce la sobredosis. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos; código ATC: L01CD02

#### Mecanismo de acción



Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

Se ha comprobado *in vitro* que docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.

#### Efectos farmacodinámicos

Docetaxel mostró ser citotóxico, *in vitro*, frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extirpadas, en ensayos por clonación. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular. Además docetaxel se mostró activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que expresan la p-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversas drogas. *In vivo*, docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral experimental frente a injertos tumorales murinos y humanos.

Eficacia y seguridad clínica

#### Cáncer de mama

##### Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos y KPS  $\geq$  80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4ó+), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC. Se llevaron a cabo dos análisis intermedios y un análisis final. El primer análisis intermedio se planificó 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de haber registrado 400 casos de SLE en general, lo que llevó a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos las pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que tuvieran un evento SLE o se hubieran perdido durante el seguimiento antes). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia general (SG) fue la variable secundaria de eficacia.

Se realizó un análisis final con una mediana real de seguimiento de 96 meses.

Se demostró una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC, comparado con el grupo FAC. La incidencia de recidivas a los 10 años se redujo en los pacientes que recibieron TAC comparado con los que recibieron FAC (39% versus 45%, respectivamente), es decir, una reducción del riesgo absoluto del 6% ( $p = 0,0043$ ). La supervivencia global a 10 años también se incrementó significativamente en el brazo de TAC en comparación con FAC (76% frente a 69%, respectivamente) es decir, una reducción absoluta del riesgo de muerte en un 7% ( $p = 0,002$ ). Como el beneficio observado en pacientes con 4 o + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la en la SLEy OS, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + ganglios no fue totalmente demostrado en el análisis final. En general, los resultados del estudio demostraron una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC.

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

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

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

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

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

Se llevaron a cabo un análisis primario y uno actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento superior a 5 años (La duración de la mediana del seguimiento fue de 77 meses). El análisis actualizado se llevó a cabo cuando todos los pacientes alcanzaron 10 años de visitas de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses) (a menos que tengan una reacción DFS o el seguimiento fuese perdido previamente). La supervivencia libre de enfermedad (DFS) fue el primer criterio de eficacia y la supervivencia global (OS) fue el segundo criterio de eficacia.

En el tiempo medio de 77 meses, se ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos=0,68; IC 95% (0,49-0,93), p=0,01). En el tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses, los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 de reducción en el riesgo de relapso comparado con los relacionados con FAC (ratio de riesgo= 0,84, 95% CI (0,65-1,08), p=0,1646) los datos DFS no fueron estadísticamente significativos pero están asociados con una tendencia positiva a favor de TAC.

En el tiempo medio de seguimiento de 77 meses, la supervivencia global (OS) también fue mayor en el grupo TAC, cuyos pacientes presentaron una reducción del 24% en el riesgo de muerte frente al grupo FAC

(razón de riesgos = 0,76; IC 95% (0,46-1,26), p=0,29). No obstante, la distribución de OS no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

En el tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses, los pacientes del grupo TAC tuvieron un 9 % de reducción en el riesgo de muerte comparado con los pacientes tratados en el grupo FAC (ratio de riesgo: 0,91; 95% CI (0,63-1,32)).

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

El balance beneficio riesgo positivo para TAC comparado con FAC permanece sin cambios.

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC de acuerdo a los principales factores de pronóstico prospectivamente definidos fueron analizados en el análisis primario ( en la media del tiempo de seguimiento de 77 meses) ( véase la tabla siguiente ) :

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

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

\*una razón de riesgos (TAC/FAC) menor de 1 indica que TAC está relacionado con una mayor supervivencia libre de enfermedad frente a FAC.

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

| Subgrupos   | TAC<br>(n=539) | FAC<br>(n=521) | Razón de riesgos<br>(TAC/FAC)<br>(95% CI) | Valor de p |
|---|----------------|----------------|---|------------|
| Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup> |                |                |   |            |

|    |                   |                   |                       |        |
|----|-------------------|-------------------|-----------------------|--------|
| No | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796 (0,434 – 1,459) | 0,4593 |
| Si | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(23,5%) | 0,606 (0,42 – 0,877)  | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

a ER/PR-negativo o Grado 3 o tamaño del tumor >5 cm

Para la razón de riesgos estimada se utilizó el modelo de riesgos proporcional de Cox con el grupo de tratamiento como factor.

#### *Docetaxel en monoterapia.*

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos aleatorizados en fase III con docetaxel, a la dosis y pauta recomendadas de 100 mg/m<sup>2</sup> administrada cada 3 semanas, los cuales incluyen 326 pacientes con cáncer de mama metastásico que no respondieron a una terapia con agentes alquilantes y 392 que no respondieron a un tratamiento previo con antraciclina.

Se comparó docetaxel con doxorubicina (75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes alquilantes. Sin afectar al tiempo de supervivencia total (docetaxel 15 meses frente a doxorubicina 14 meses, p = 0,38) ni al tiempo hasta la progresión (docetaxel 27 semanas frente a doxorubicina 23 semanas, p = 0,54), docetaxel incrementó la tasa de respuesta (52% frente a 37%, p = 0,01) y redujo el tiempo de respuesta (12 semanas frente a 23 semanas, p = 0,007). Tres pacientes tratados con docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a la retención de líquidos, mientras 15 pacientes tratados con doxorubicina (9%) lo interrumpieron debido a la toxicidad cardiaca (tres insuficiencias cardiacas congestivas mortales).

Se comparó docetaxel con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/ m<sup>2</sup> cada 6 semanas y 6 mg/ m<sup>2</sup> cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con antraciclinas. Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (33% frente a 12%, p < 0,0001), prolongó el tiempo hasta la progresión (19 semanas frente a 11 semanas, p = 0,0004) y prolongó la supervivencia total (11 meses frente a 9 meses, p = 0,01).

A lo largo de estos estudios fase III, el perfil de seguridad de docetaxel se correspondió con el perfil de seguridad observado en los estudios en fase II (ver sección 4.8).

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/ m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/ m<sup>2</sup> de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

Docetaxel prolongó la mediana del tiempo de progresión (24,6 semanas frente a 15,6 semanas; p < 0,01) y la mediana de la supervivencia (15,3 meses frente a 12,7 meses; p = 0,03), sin alterar la variable principal, la tasa de respuesta global (32% frente a 25%, p = 0,10).

Se observaron más reacciones adversas graves en grado 3/4 con la monoterapia de docetaxel (55,4%) que con paclitaxel (23,0%).

#### *Docetaxel en combinación con doxorubicina*

Se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado en fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (de 50 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (grupo AT) frente a doxorubicina (de 60 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (grupo AC). Ambos regímenes fueron administrados en el día 1 cada 3 semanas.

- El tiempo hasta la progresión (THP) fue significativamente más largo en el grupo AT frente al grupo AC,  $p = 0,0138$ . La mediana del THP fue de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 – 42,1) en el grupo AT y 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 – 36,0) en el grupo AC.
- La tasa de respuesta global (TRG) fue significativamente mayor en el grupo AT frente al grupo AC,  $p = 0,009$ . La TRG fue de 59,3% (IC 95%: 52,8 – 65,9) en el grupo AT y 46,5% (IC 95%: 39,8 – 53,2) en el grupo AC.

En este ensayo, el grupo AT mostró una mayor incidencia en neutropenia grave (90% frente al 68,6%), neutropenia febril (33,3% frente al 10%), infección (8% frente al 2,4%), diarrea (7,5% frente al 1,4%), astenia (8,5% frente al 2,4%) y dolor (2,8% frente al 0%) que el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una incidencia de anemia grave mayor que el grupo AT (15,8% frente al 8,5%) y además, una mayor incidencia de toxicidad cardiaca grave: insuficiencia cardiaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), disminución absoluta de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $\square$  20% (13,1% frente al 6,1%), disminución absoluta de la FEVI  $\square$  30% (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes tóxicas en un paciente del grupo AT (insuficiencia cardiaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 debido a shock séptico y 3 causadas por insuficiencia cardiaca congestiva).

En ambos grupos, la calidad de vida determinada por el cuestionario EORTC fue similar y estable durante el tratamiento y el seguimiento.

#### *Docetaxel en combinación con trastuzumab*

Docetaxel en combinación con trastuzumab se estudió 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. Se asignaron aleatoriamente 186 pacientes para recibir docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) con o sin trastuzumab: el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia previa suplementaria basada en una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían como en los que no habían recibido previamente tratamiento suplementario con antraciclinas. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este ensayo pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este ensayo, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y el 95% de los pacientes introducidos presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positivo. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

| Parámetro  | Docetaxel con trastuzumab <sup>1</sup> | Docetaxel <sup>1</sup> |
|--|--|------------------------|
| Tasa de respuesta<br>(IC 95% )                             | 61%<br>(50-71)                         | 34%<br>(25-45)         |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses)<br>(IC 95%) | 11,4<br>(9,2-15,0)                     | 5,1<br>(4,4-6,2)       |
| Mediana del TTP (meses)<br>(IC 95%)                        | 10,6<br>(7,6-12,9)                     | 5,7<br>(5,0-6,5)       |
| Mediana de la supervivencia (meses)<br>(IC 95%)            | 30,52<br>(26,8-ne)                     | 22,12<br>(17,6-28,9)   |

TTP = tiempo hasta la progresión; “ne” indica que no se pudo estimar o que no se pudo alcanzar.

<sup>1</sup>Set completo de análisis (intención de tratamiento)

<sup>2</sup>Mediana de la supervivencia estimada

#### *Docetaxel en combinación con capecitabina*

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas y capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina ( $p = 0,0126$ ). La



mediana de supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo);  $p = 0,0058$ . El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina ( $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

### Cáncer de pulmón no microcítico

#### *Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia*

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente al mejor tratamiento de soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al mejor tratamiento de soporte (16%). El uso de analgésicos morfínicos ( $p < 0,01$ ), analgésicos no morfínicos ( $p < 0,01$ ) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad ( $p = 0,06$ ) y radioterapia ( $p < 0,01$ ) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a los que recibieron el mejor tratamiento de soporte

La tasa de respuesta global fue de 6,8% en los pacientes evaluables y la duración de la respuesta fue de 26,1 semanas.

#### *Docetaxel en combinación con derivados de platino en pacientes sin quimioterapia previa*

En un estudio en fase III, se escogieron al azar 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB o IV no operable, con un índice de Karnofsky de 70% ó mayor, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (ABC de 6 mg/ml min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, o 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas.

En la siguiente tabla se presentan datos de supervivencia, mediana del tiempo hasta la progresión y tasa de respuesta para dos grupos del estudio:

|  | TCis<br>n = 408 | VCis<br>n = 404 | Análisis estadístico   |
|--|-----------------|-----------------|--|
| Supervivencia global<br>(Variable principal del estudio):<br>Mediana de la supervivencia (meses) | 11,3            | 10,1            | Razón de riesgos: 1,122<br>[IC 97,2%: 0,937; 1,342]*                     |
| Supervivencia a 1 año (%)  | 46              | 41              | Diferencia entre<br>tratamientos: 5,4%                                   |
| Supervivencia a los 2 años (%)   | 21              | 14              | [IC 95%: -1,1; 12,0]<br>Diferencia entre<br>tratamientos: 6,2%           |
| Mediana del tiempo hasta la progresión<br>(semanas):   | 22,0            | 23,0            | [IC 95%: 0,2; 12,3]<br>Razón de riesgos: 1,032<br>[IC 95%: 0,876; 1,216] |
| Tasa de respuesta global (%):  | 31,6            | 24,5            | Diferencia entre<br>tratamientos: 7,1%<br>[IC 95%: 0,7; 13,5]            |

\*: corregido en las comparaciones múltiples y ajustado para los factores de estratificación (estadío de la enfermedad y área de tratamiento), basado en la población de pacientes evaluables.

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de Karnofsky. Los



resultados de estos criterios de valoración dieron soporte a los resultados de los criterios primarios de valoración.

En la combinación de docetaxel con carboplatino no es posible demostrar una eficacia equivalente o no inferior, en comparación con el tratamiento combinado de referencia VCis.

### Cáncer de próstata

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastático refractario a hormonas se han estudiado en un ensayo multicéntrico aleatorizado en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS  $\geq$  60 a los siguientes grupos de tratamiento:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 10 ciclos
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas de un ciclo de 6 semanas, durante 5 ciclos.
- Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas durante 10 ciclos.

Los tres regímenes se administraron en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona dos veces al día, durante todo el periodo de tratamiento.

Pacientes que recibieron docetaxel cada tres semanas demostraron una supervivencia global significativamente mayor comparada con aquellos tratados con mitoxantrona. El incremento en supervivencia visto en el grupo semanal de docetaxel no fue estadísticamente significativo comparado con el grupo control de mitoxantrona. Las variables de eficacia para los grupos tratados con docetaxel frente a los grupos control se resumen en la tabla siguiente:

| Variable                            | Docetaxel cada tres semanas | Docetaxel cada semana  | Mitoxantrona cada tres semanas |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Número de pacientes                 | 335                         | 334                    | 337                            |
| Mediana de la supervivencia (meses) | 18,9<br>(17,0-21,2)         | 17,4<br>(15,7-19,0)    | 16,5<br>(14,4-18,6)            |
| IC 95%                              | 0,761<br>(0,619-0,936)      | 0,912<br>(0,747-1,113) | --                             |
| Índice de riesgos                   | 0,0094                      | 0,3624                 | --                             |
| IC 95%                              |                             |                        |                                |
| valor-p <sup>†*</sup>               |                             |                        |                                |
| Número de pacientes                 | 291                         | 282                    | 300                            |
| Tasa de respuesta                   | 45,4<br>(39,5-51,3)         | 47,9<br>(41,9-53,9)    | 31,7<br>(26,4-37,3)            |
| PSA** (%)                           |                             |                        |                                |
| IC 95%                              | 0,0005                      | <0,0001                | --                             |
| valor-p*                            |                             |                        |                                |
| Número de pacientes                 | 153                         | 154                    | 157                            |
| Tasa de respuesta del dolor (%)     | 34,6<br>(27,1-42,7)         | 31,2<br>(24,0-39,1)    | 21,7<br>(15,5-28,9)            |
| IC 95%                              |                             |                        |                                |
| valor-p *                           | 0,0107                      | 0,0798                 | --                             |
| Número de pacientes                 | 141                         | 134                    | 137                            |
| Tasa de respuesta al tumor (%)      | 12,1<br>(7,2-18,6)          | 8,2<br>(4,2-14,2)      | 6,6<br>(3,0-12,1)              |
| IC 95%                              |                             |                        |                                |
| valor-p *                           | 0,1112                      | 0,5853                 | --                             |

<sup>†</sup>Prueba de logrank estratificado

\*Proporción para la significación estadística = 0,0175

\*\* PSA Antígeno Próstata-específico.

El hecho de que el tratamiento con docetaxel administrado cada semana presentara un perfil de seguridad ligeramente superior al tratamiento con docetaxel administrado cada 3 semanas, hace posible que ciertos pacientes puedan beneficiarse del tratamiento con docetaxel cada semana.

No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la calidad de vida global.

### Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/ m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/ m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/ m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el grupo TCF y 4 semanas para el grupo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el grupo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el grupo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del grupo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del grupo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

### Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

| Variable   | TCF<br>n = 221         | CF<br>n = 224      |
|--|------------------------|--------------------|
| Mediana del TTP (meses)<br>(IC 95%)                      | 5,6<br>(4,86-5,91)     | 3,7<br>(3,45-4,47) |
| Índice de riesgos<br>(IC 95%)                            | 1,473<br>(1,189-1,825) |                    |
| Valor-p*   | 0,0004                 |                    |
| Mediana de la supervivencia (meses)<br>(IC 95%)          | 9,2<br>(8,38-10,58)    | 8,6<br>(7,16-9,46) |
| Estimación a los 2 años (%)                              | 18,4                   | 8,8                |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)                             | 1,293<br>(1,041-1,606) |                    |
| Valor-p*   | 0,0201                 |                    |
| Tasa de respuesta global (CR+PR) (%)                     | 36,7                   | 25,4               |
| Valor-p*   | 0,0106                 |                    |
| Enfermedad Progresiva como Mejor<br>Respuesta Global (%) | 16,7                   | 25,9               |

\* Test logrank no estratificado

Los análisis de subgrupos cruzando edad, género y raza favorecieron de forma contundente al grupo TCF frente al grupo CF.

Un análisis actualizado de la supervivencia llevado a cabo con una mediana del tiempo de seguimiento de 41,6 meses, no ha seguido mostrando una diferencia estadísticamente significativa del régimen TCF, aunque sí lo favorece y ha mostrado que existe un claro beneficio de TCF sobre CF entre los 18 y los 30 meses de seguimiento.

En conjunto, los resultados de calidad de vida (QoL) y beneficio clínico indican de forma contundente una mejora en el grupo TCF. Los pacientes tratados con TCF presentaron un mayor tiempo hasta el 5% del deterioro definitivo del estado de salud global en el cuestionario QLQ-C30 (p = 0,0121) y un mayor tiempo hasta el empeoramiento definitivo del índice de Karnofsky (p = 0,0088), en comparación con los pacientes tratados con CF.

### Cáncer de cabeza y cuello

#### Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este ensayo, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo con docetaxel recibieron 75 mg/ m<sup>2</sup> de docetaxel (T) seguido de 75 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (TPF/RT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/ m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). La radioterapia local-regional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del grupo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el grupo TPF frente al grupo PF,  $p = 0,0042$  (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del grupo TPF frente al grupo PF (mediana de OS: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una  $p = 0,0128$ . Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC no operable y localmente avanzado (Análisis de intención de tratamiento)

| Variable   | Docetaxel +<br>Cis + 5-FU<br>n = 177 | Cis + 5-FU<br>n = 181 |
|--|--------------------------------------|-----------------------|
| Mediana de la supervivencia libre de progresión (meses)<br>(IC 95%)  | 11,4<br>(10,1-14,0)                  | 8,3<br>(7,4-9,1)      |
| Razón de riesgos ajustada<br>(IC 95%)<br>Valor-p*  | 0,70<br>(0,55-0,89)<br>0,0042        |                       |
| Mediana de la supervivencia (meses)<br>(IC 95%)  | 18,6<br>(15,7-24,0)                  | 14,5<br>(11,6-18,7)   |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)<br>Valor-p**  | 0,72<br>(0,56-0,93)<br>0,0128        |                       |
| Mejor respuesta global a la quimioterapia (%)<br>(IC 95%)<br>Valor-p***  | 67,8<br>(60,4-74,6)                  | 53,6<br>(46,0-61,0)   |
| Mejor respuesta global al tratamiento en estudio<br>[quimioterapia +/- radioterapia] (%)<br>(IC 95%)<br>Valor-p*** | 72,3<br>(65,1-78,8)                  | 58,6<br>(51,0-65,8)   |
|  | 0,006                                |                       |

|   |                                |                                |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Mediana de duración de la respuesta a la quimioterapia +/- radioterapia (meses)<br>(IC 95%) | n = 128<br>15,7<br>(13,4-24,6) | n = 106<br>11,7<br>(10,2-17,4) |
| Índice de riesgos<br>(IC 95%)   | 0,72<br>(0,52-0,99)            |                                |
| Valor-p**   | 0,0457                         |                                |

Un índice de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + Cisplatino + 5-FU

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

\*\*Test Logrank

\*\*\*Test Chi-cuadrado

#### *Parámetros de calidad de vida*

Los pacientes tratados con TPF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud Global de forma significativa, en comparación con los tratados con PF (p = 0,01, según la escala EORTC-QLQC30).

#### *Parámetros de beneficio clínico*

En las subescalas de estado funcional de cabeza y cuello (PSS-HN), diseñadas para medir la comprensión del habla, habilidad para comer en público y normalidad en la dieta, el resultado fue significativamente a favor de TPF frente a PF.

La mediana del tiempo hasta el primer deterioro del estado funcional de la OMS fue significativamente mayor en el grupo TPF frente al PF. El grado de intensidad de dolor mejoró en ambos grupos durante el tratamiento, indicando un manejo adecuado del dolor.

#### Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado, fue evaluada en un ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este ensayo, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no operable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del grupo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) por perfusión intravenosa el día 1, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5- fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT).

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (ABC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 Gy al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de 70-72 Gy). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT.

Todos los pacientes del grupo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del ensayo, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, p = 0,0058) en el grupo que recibía docetaxel, frente al grupo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos

= 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC localmente avanzado (Análisis de intención de tratamiento)

| Variable  | Docetaxel + Cis + 5-FU<br>n = 255 | Cis + 5-FU<br>n = 246 |
|---|-----------------------------------|-----------------------|
| Mediana de la supervivencia global (meses)<br>(IC 95%)  | 70,6<br>(49,0-NA)                 | 30,1<br>(20,9-51,5)   |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)  | 0,70<br>(0,54-0,90)               |                       |
| Valor-p*  | 0,0058                            |                       |
| Mediana de SLP (meses)<br>(IC 95%)  | 35,5<br>(19,3-NA)                 | 13,1<br>(10,6 – 20,2) |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)  | 0,71<br>(0,56 – 0,90)             |                       |
| Valor-p**   | 0,004                             |                       |
| Mejor respuesta global (RC + RP) a la<br>quimioterapia (%)<br>(IC 95%)  | 71,8<br>(65,8-77,2)               | 64,2<br>(57,9-70,2)   |
| Valor-p***  | 0,070                             |                       |
| Mejor respuesta global (RC + RP) al<br>tratamiento en estudio [quimioterapia +/-<br>quimioradioterapia] (%)<br>(IC 95%) | 76,5<br>(70,8-81,5)               | 71,5<br>(65,5-77,1)   |
| Valor-p***  | 0,209                             |                       |

Un índice de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo

\*test log rank no ajustado

\*\*test log rank no ajustado, para comparaciones múltiples

\*\*\*test Chi-cuadrado, no ajustado para comparaciones múltiples

NA-no aplicable

### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con docetaxel en todos los subgrupos de población pediátrica con cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III, (ver sección 4.2 para información relativa al uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La farmacocinética de docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer después de la administración de 20-115 mg/m<sup>2</sup> en estudios de fase I. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y consistente con un modelo farmacocinético de tri-compartimental con vida medias de los  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  fases de 4 min, 36 min y 11,1 h, respectivamente. La última fase se debe, en parte, a la salida relativamente lenta de docetaxel desde el compartimento periférico.

## Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/ m<sup>2</sup> en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 microgramos/ml con una correspondiente AUC de 4,6 microgramos/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y estado estacionario del volumen de distribución fueron de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. La variación interindividual en el aclaramiento corporal total fue de aproximadamente 50%. Docetaxel se une a las proteínas plasmáticas más de 95%.

## Eliminación

Un estudio con <sup>14</sup>C-docetaxel se ha realizado en tres pacientes con cáncer. El docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces, después de un metabolismo oxidativo del grupo éster tert-butilo mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente el 6% y el 75% de la radiactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### Poblaciones especiales

#### *Edad y sexo*

Se ha realizado el análisis farmacocinético de una población de 577 pacientes con docetaxel. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo eran muy próximos a los estimados a partir de los estudios de fase I. La farmacocinética de docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

#### *Insuficiencia hepática*

En un pequeño número de pacientes (n = 23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT  $\geq$  1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina  $\geq$  2,5 veces el límite superior del rango normal), el aclaramiento total descendió hasta un 27% de media (ver sección 4.2).

#### *Retención de líquidos*

El aclaramiento del docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no se dispone de ningún dato en pacientes con retención de líquidos grave.

### Terapias en combinación

#### *Doxorubicina*

Cuando se utiliza en combinación, docetaxel no afecta al aclaramiento de doxorubicina ni a los niveles plasmáticos de doxorubicinol (un metabolito de doxorubicina). La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se vio afectada por su administración conjunta.

#### *Capecitabina*

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel (C<sub>max</sub> y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

#### *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-fluorurocilo*



La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no presentó ninguna influencia sobre la farmacocinética de cada medicamento por separado.

#### *Prednisona y dexametasona*

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

#### *Prednisona*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Docetaxel se ha mostrado mutagénico *in vitro* en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K1 y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Los efectos adversos sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico anhidro  
Macrogol 300  
Polisorbato 80  
Etanol (ver sección 4.4)

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Envase para la venta:

Sin abrir: 24 meses.

Tras la primera apertura: 28 días. No conservar por encima de 25°C.

#### Periodo de validez tras dilución:

Docetaxel solución para perfusión es una solución sobresaturada y por lo tanto, puede cristalizar/precipitar con el tiempo. Se debe inspeccionar visualmente y de forma meticulosa la solución para perfusión para observar si hubiera una posible precipitación antes de su uso. se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o si pareciera existir precipitación.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 4 horas entre 2 °C y 8 °C y protegido de la luz y por debajo de 25 °C sin proteger de la luz en glucosa al 5% o cloruro sódico al 0,9% (0,30 mg/ml y 0,74 mg/ml).



Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso serán responsabilidad del usuario.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

##### Envase para la venta:

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No congelar.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio transparente de Clase I, con un tapón expulsor de goma y cápsula de aluminio, con o sin precinto de plástico protector (Onco-Safe).

Tamaños de envase:

20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml y 160 mg/16 ml: 1 vial, 5 viales, 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Docetaxel solución para perfusión es una solución sobresaturada y por lo tanto puede cristalizar/precipitar con el tiempo. La solución para perfusión preparada utilizando Docetaxel Ebewe concentrado para solución para perfusión, se debe inspeccionar visualmente y de forma meticulosa para observar si hubiera una posible precipitación antes de su uso. Se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o si pareciera existir precipitación.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

##### Inspección antes del uso

Docetaxel Ebewe concentrado para solución para perfusión debe inspeccionarse antes del uso para observar si tiene partículas y decoloración antes de la dilución, Se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o si pareciera existir precipitación.

##### Preparación de la solución para perfusión

El concentrado se debe diluir antes del uso.

Las soluciones para perfusión se tienen que preparar con cloruro sódico al 0,9% o con glucosa al 5% y se administran en perfusión intravenosa.

Si se almacenan refrigerados, se debe permitir que los viales que se necesiten de Docetaxel Ebewe concentrado para solución para perfusión, permanezcan fuera de la nevera a una temperatura inferior a 25°C hasta que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente.

El volumen necesario se puede extraer directamente del vial.

Puede ser necesaria la utilización de más de un vial para obtener la dosis necesaria para el paciente. Según la dosis que necesite el paciente, expresada en mg, extraer de forma aséptica el correspondiente volumen que contenga 10 mg/ml de docetaxel del número de viales adecuado, utilizando una jeringa graduada provista de aguja. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de concentrado para solución para perfusión de docetaxel.

El volumen necesario de Docetaxel Ebewe concentrado para solución para perfusión debe ser inyectado en una única inyección (una sola vez) en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico al 0,9% para perfusión.

Si se requiere una dosis de más de 200 mg de docetaxel, utilizar un mayor volumen de vehículo de perfusión, de manera que no se obtenga una concentración superior a 0,74 mg/ml de docetaxel.

Mezclar manualmente la bolsa o la botella de perfusión efectuando un suave movimiento de inversión y rotación controlada evitando la formación de espuma. Se debe evitar la agitación vigorosa durante la preparación, el transporte y la administración al paciente.

La solución para perfusión preparada utilizando Docetaxel Ebewe concentrado para solución para perfusión, se debe inspeccionar visualmente y de forma metódica para observar la posible precipitación antes de su uso. Se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o pareciera existir precipitación.

La solución para perfusión preparada de docetaxel es estable durante un periodo de 4 horas y debe ser administrada dentro de esas 4 horas, teniendo en cuenta el almacenaje y 1 hora de perfusión al paciente. La solución para perfusión se debe administrar de forma aséptica a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

La solución para perfusión preparada utilizando Docetaxel Ebewe concentrado para solución para perfusión, se debe inspeccionar visualmente y de forma cuidadosa para observar la posible precipitación antes de su uso. Debe desecharse la solución para perfusión si no es transparente o existiera precipitación.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

No se recomienda el contacto del concentrado docetaxel con equipo u utensilios de PVC plastificado utilizados para preparar las soluciones para perfusión. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que pueden filtrarse de los equipos o bolsas de perfusión de PVC, la dilución para perfusión final de docetaxel se debe almacenar en frascos o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de equipos de administración revestidos con polietileno.

Para minimizar la potencial precipitación de la solución para perfusión, se recomienda el uso de bolsas de perfusión. No se recomienda usar frascos de cristal.

#### *pH y osmolaridad de la solución reconstituida*

0,3 mg/ml en glucosa al 5%: pH □ 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml en NaCl al 0,9%: pH □ 3,3 – 3,6; 849 mOsm/kg

#### *Directrices para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:*

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manipuladas por mujeres embarazadas. Sólo personal especializado debe diluir el medicamento, que se debe realizar en un área reservada para este fin. La superficie de trabajo debe cubrirse con plástico desechable y papel absorbente.

Se debe llevar ropa, mascarilla y guantes de protección adecuados. Se debe tomar medidas de precaución para evitar que el medicamento entre de forma accidental en contacto con la piel y mucosas; el área afectada debe lavarse minuciosamente con agua y jabón. Si accidentalmente el producto entra en contacto con los ojos, debe lavárselos inmediatamente con abundante cantidad de agua.

Utilizar accesorios Luer-lock para todos los equipos y jeringas. Se recomiendan agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Esto último también puede reducirse mediante el uso de una aguja de ventilación.

Se debe desechar cualquier contenido no utilizado. Se debe tener precaución y cuidado adecuados en la eliminación de los dispositivos utilizados para diluir Docetaxel Ebewe. Cualquier porción de producto sin utilizar o materiales contaminados se deben depositar en una bolsa de residuos de alto riesgo. Los objetos

punzantes (agujas, jeringas, viales, etc) se deben depositar en un contenedor rígido adecuado. El personal encargado de recoger y eliminar estos desechos debe ser consciente del riesgo que conllevan. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar aplicables a los agentes citotóxicos. Cualquier exceso de solución se debe tirar directamente por el desagüe con abundante cantidad de agua.

El medicamento se presenta en viales multidosis, ver sección 6.3.

### ***Incompatibilidades***

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

### ***Administración***

Docetaxel Ebewe es solo para administración por vía intravenosa.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG  
Mondseestrasse, 11  
A-4866 Unterach  
Austria

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Docetaxel Ebewe 10mg/ ml concentrado y disolvente para solución para perfusión  
Nº Reg. AEMPS: 72.137

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

Julio de 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo de 2015