

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Tillomed 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel (trihidrato).

Un vial de 1 ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel.

Un vial de 4 ml de concentrado contiene 80 mg de docetaxel.

Un vial de 8 ml de concentrado contiene 160 mg de docetaxel.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial de 1 ml de concentrado contiene 0,5 ml de etanol anhidro (395 mg).

Cada vial de 4 ml de concentrado contiene 2 ml de etanol anhidro (1,58 g).

Cada vial de 8 ml de concentrado contiene 4 ml de etanol anhidro (3,16 g).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es una solución oleosa transparente de color amarillo a amarillo-parduzco.

### 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 con 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 localmente avanzado o metastásico 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 resecable, 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 resistente a la castración.

Docetaxel, en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

### 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 y 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 solo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

### Posología

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, tal como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada (ver sección 4.4).

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

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es 8 mg de dexametasona oral 12, horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.4).

Para reducir el riesgo de toxicidades hematológicas, se puede utilizar G-CSF como profilaxis. Docetaxel se administra como una perfusión durante 1 hora cada 3 semanas.

### Cáncer de mama

Para el tratamiento adyuvante 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 (tratamiento 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 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la 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 3 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 un periodo de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el 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 un 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

##### *Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración*

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).

#### *Cáncer de próstata hormonosensible metastásico*

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos. Se pueden administrar de forma continua 5 mg de prednisona o prednisolona vía oral, dos veces al día.

#### Adenocarcinoma gástrico

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, 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 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 (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo 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 quimiorradioterapia (TAX 324)**

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, 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 1.000 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 quimiorradioterapia.

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

### Ajustes de dosis durante el tratamiento

#### General

Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea  $\geq 1.500$  células/mm<sup>3</sup>.

En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia 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 debe interrumpirse.

#### Terapia adyuvante para cáncer de mama

En pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse 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 ó 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  $< 25.000$  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 continúe 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 y después continuar 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>. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo 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:

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

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

En los estudios pivotales de 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

De acuerdo con 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 mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 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 estudio 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 mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores 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.

##### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de docetaxel en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes a 18 años.

Docetaxel no se debe utilizar en la población pediátrica para las indicaciones de 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.

##### Pacientes de edad avanzada

De acuerdo con 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).

##### Forma de administración

Para consultar las instrucciones de preparación y administración del medicamento, ver sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

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

Pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las contraindicaciones de otros medicamentos se aplican asimismo cuando se combinan con docetaxel.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En cánceres de mama y de pulmón no microcítico la premedicación con un corticosteroide oral, como 16 mg de dexametasona por día (p. ej., 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 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

#### Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos se produjo 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  $\geq 1.500$  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 de la terapia 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). Los pacientes que reciban TCF se deben vigilar estrechamente (ver secciones 4.2 y 4.8).

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), la neutropenia febril y/o infección neutropénica se desarrolló en un menor índice cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis primaria. Debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria para los pacientes de cáncer de mama que reciben terapia adyuvante con TAC, para reducir el riesgo de una neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TAC deben ser estrechamente vigilados (ver secciones 4.2 y 4.8).

#### Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones 4.2, 4.4 Hematología y 4.8).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, 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 rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel. Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

#### Reacciones cutáneas

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), con el tratamiento con docetaxel. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe considerar la interrupción de docetaxel.

#### Retención de líquidos

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

#### Trastornos respiratorios

Se han notificado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio que podrían estar asociados con desenlace mortal. Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o hay empeoramiento de los mismos, los pacientes se deben monitorizar estrechamente, ser investigados de forma inmediata y ser tratados de forma apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con docetaxel hasta que se disponga del diagnóstico. El uso de tratamiento de soporte temprano podría ayudar a mejorar la enfermedad. Se debe evaluar detenidamente el beneficio de la continuación del tratamiento con docetaxel.

#### 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) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el 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 mayor al 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 estudio 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 mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores 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 la función renal gravemente alterada tratados con docetaxel.

#### Sistema nervioso

El desarrollo de 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 ej., cada 3 meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardiaca. Para más detalles, ver la ficha técnica de trastuzumab.

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

Se recomienda una evaluación cardiaca inicial.

#### Trastornos oculares

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes con deterioro de la visión deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. En caso de que se diagnostique EMC, se debe interrumpir el tratamiento con docetaxel e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

#### Segundas neoplasias primarias

Se notificaron segundos tumores malignos primarios cuando se administró docetaxel en combinación con tratamientos anticancerosos conocidos por su asociación con segundos tumores malignos primarios. Las segundas neoplasias malignas primarias (incluyendo la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico y el linfoma no Hodgkin) pueden ocurrir varios meses o años después del tratamiento que contiene docetaxel. Se debe controlar a los pacientes para detectar segundas neoplasias malignas primarias (ver sección 4.8).

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con docetaxel después del primer o segundo ciclo (ver sección 4.8). Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral (por

ejemplo, con insuficiencia renal, hiperuricemia, tumor voluminoso, progresión rápida). Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la corrección de la deshidratación y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico.

#### Otras

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la finalización del tratamiento con docetaxel. Los hombres deberán utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con docetaxel (ver sección 4.6)

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

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

##### Neutropenia complicada

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

##### Reacciones gastrointestinales

Síntomas como dolor y sensibilidad abdominal tempranos, 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 (ICC)

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva durante la terapia y durante el periodo de seguimiento. En pacientes tratados con el régimen TAC para cáncer de mama con afectación ganglionar, el riesgo de ICC ha mostrado ser superior durante el primer año después del tratamiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

##### Pacientes con 4 o + ganglios

Como el beneficio observado en pacientes con 4 o + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + ganglios no está completamente demostrada en el análisis final (ver sección 5.1).

##### Pacientes de edad avanzada

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

Los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años de edad en tratamiento con docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida son escasos.

##### Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 209 pacientes tenían 65 o más años y 68 pacientes eran mayores de 75. En pacientes tratados con docetaxel cada 3 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.

#### Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible

De los 545 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata hormonosensible (STAMPEDE), 296 pacientes tenían 65 años o más, y 48 pacientes tenían 75 años o más. En el grupo docetaxel, más pacientes de  $\geq 65$  años notificaron reacción de hipersensibilidad, neutropenia, anemia, retención de líquidos, disnea y cambios en las uñas, en comparación con los pacientes de menos de 65 años. Ninguno de estos aumentos en la frecuencia alcanzó una diferencia del 10% respecto al grupo control. En pacientes de 75 años de edad o mayores, en comparación con pacientes más jóvenes, se notificó con una mayor incidencia neutropenia, anemia, diarrea, disnea e infección del tracto respiratorio superior (al menos un 10% más alta).

#### Precauciones de empleo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico

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 de edad avanzada 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.

#### Excipientes

Este medicamento contiene un 50% en volumen de etanol (alcohol), que se corresponde con 395 mg (0,5 ml) por vial, equivalente a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

Se deben considerar los posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

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

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

Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo de 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, ketoconazol y eritromicina. Por tanto, se debe tener precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar

una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce 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 prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

La unión de docetaxel a proteínas es elevada (>95%). Aunque no se han investigado formalmente las posibles interacciones *in vivo* de docetaxel con medicamentos administrados 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 se usa en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

Este medicamento contiene alcohol (50,00 % v/v de etanol); cada mililitro de DOCETAXEL INYECTABLE 20 mg/ml incluye 0,395 g de alcohol.

DOCETAXEL INYECTABLE 20 mg/ml con volumen de llenado (1 ml, 4 ml y 8 ml) contiene:

- 1 ml de llenado contiene 0,395 g de alcohol, equivalente a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino.
- 4 ml de llenado contienen 1,58 g de alcohol, equivalente a 40 ml de cerveza o 16 ml de vino.
- 8 ml de llenado contienen 3,16 g de alcohol, equivalente a 80 ml de cerveza o 32 ml de vino.

No es probable que la cantidad de alcohol en este medicamento tenga un efecto en adultos y adolescentes, y es probable que sus efectos en niños no sean perceptibles. Puede tener algunos efectos en los niños más pequeños, por ejemplo, sensación de sueño.

El alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. Hable con su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si es adicto al alcohol, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil y a los hombres que reciben docetaxel que eviten quedarse embarazadas y que no conciban un hijo y que informen al médico que les trata inmediatamente si esto ocurriera.

Debido al riesgo genotóxico de docetaxel (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 2 meses posteriores a la finalización del tratamiento con docetaxel. Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el

tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con docetaxel.

#### Embarazo

No hay información sobre el uso de docetaxel en mujeres embarazadas. Docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico 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 se debe utilizar durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.

#### Lactancia

Docetaxel es una sustancia lipofílica, pero se desconoce si se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debido a reacciones adversas potenciales en niños lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con docetaxel.

#### Fertilidad

Los estudios en animales han demostrado que docetaxel puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Por lo tanto, los hombres en tratamiento con docetaxel deben consultar sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

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

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

El contenido de alcohol en este medicamento y los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del impacto potencial de la cantidad de alcohol y de los efectos adversos de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, e informarles para que no conduzcan ni utilicen máquinas si experimentan estos efectos adversos durante el tratamiento.

### **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:

- 1.312 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 (TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1.276 pacientes (744 y 532 de 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).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no 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 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 los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento ( $\geq 5\%$ ) notificados en un estudio de fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver ficha técnica de capecitabina).

Para la combinación con TDA y prednisona o prednisolona (estudio STAMPEDE), las reacciones adversas aparecen durante los 6 ciclos de tratamiento con docetaxel y tienen al menos un 2% más de incidencia en el grupo de tratamiento con docetaxel en comparación con el grupo control, utilizando la escala de puntuación CTCAE.

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (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 rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en 1 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 onicólisis.

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

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena.

Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 o más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
Infecções e infestaciones	Infecções (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infecção associada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardiaco

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardiaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<5%) Aumento de fosfatasas alcalina en sanre G3/4 (< 4%) Aumento de AST G3/4 (<3%) Aumento de ALT G3/4 (<2%)	

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

*Trastornos del sistema nervioso*

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/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, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

### Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (no grave)
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatitis (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 0,8%)	Alteraciones de las uñas (grave 0,8%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con doxorrubicina

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infeción (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave 8,1%); Retención de líquidos (grave 1,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<2,5%)	Aumento de AST G3/4 (<1%); Aumento de ALT G3/4 (<1%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con cisplatino

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infeción (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con trastuzumab

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con trastuzumab

*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 al 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

*Trastornos cardíacos*

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en el 2,2% de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, comparado con el 0% de los pacientes a los que se les ha dado docetaxel en monoterapia. En el grupo tratado con docetaxel en asociación con trastuzumab, el 64% había recibido una antraciclina como terapia adyuvante, comparado con el 55% en el grupo tratado con docetaxel en monoterapia.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con capecitabina

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

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardiaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%)	

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA (estudio STAMPEDE)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3-4: 12%) Anemia Neutropenia febril (G3-4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3-4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3-4: 1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (≥G3: 2%) <sup>a</sup> ; Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardiacos		Hipotensión (G3: 0%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (G3: 1%) Tos (G3: 0%) Infección del tracto respiratorio superior (G3: 1%)	Faringitis (G3: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3: 3%) Estomatitis (G3: 0%) Estreñimiento (G3: 0%) Náuseas (G3: 1%) Dispepsia Dolor abdominal (G3: 0%) Flatulencia	Vómitos (G3: 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3: 3%) <sup>a</sup> Cambios en las uñas (G3: 1%)	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3-4: 2%) Síntomas pseudogripales (G3: 0%) Astenia (G3: 0%) Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%) Candidiasis oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3-4: 1%) Hipopotasemia (G3: 0%)

<sup>a</sup> Del estudio GETUG AFU15

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para terapia adyuvante de 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infeciones e infestaciones	Infeción (G3/4: 2,4%); Infeción neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%)	
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,2%)	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (persistente: <3%); Alteración de la piel (G3/4: 0,6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%)	

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

*Trastornos del sistema nervioso*

En el estudio TAX 316, se observó que la neuropatía sensorial periférica se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el brazo TAC y en 15 pacientes (2%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 10 pacientes (1,3%) en el brazo TAC, y en 2 pacientes (0,3%) en el brazo FAC.

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

*Trastornos cardiacos*

En el estudio TAX 316, 26 pacientes (3,5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardiaca congestiva. Todos, excepto un paciente en cada brazo, fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el periodo de tratamiento. Dos pacientes en el brazo TAC y 4 pacientes en el brazo FAC fallecieron debido a fallo cardiaco.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6%) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva durante el periodo de seguimiento. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente tenía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomielitis dilatada, y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

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

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

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

En el estudio TAX 316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744

pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el brazo FAC. En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4%) en el brazo TAC y 5 pacientes (1,0%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el brazo TAC, y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX 316, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de 736 pacientes (3,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,5%) en el brazo FAC.

En el estudio TAX 316 el linfedema que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificado en 11 de 744 pacientes (1,5%) en el brazo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que el linfedema continuaba en 6 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y 1 en paciente (0,1%) en el brazo FAC.

En el estudio TAX 316 la astenia que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 236 de 744 pacientes (31,7%) en el brazo TAC y en 180 de 736 pacientes (24,5%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la astenia continuaba en 29 pacientes (3,9%) en el brazo TAC y en 16 pacientes (2,2%) en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805 el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0%) en el brazo TAC tuvo edema periférico y se observó que continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC. El linfedema que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 5 pacientes (0,9%) en el brazo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento, se observó que el linfedema continuaba en 4 pacientes (0,8%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

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

#### *Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX 316, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 pacientes (0,4%) del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del brazo FAC. Un paciente (0,1%) en el brazo TAC y 1 paciente (0,1%) en el brazo FAC fallecieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes (0,3%) del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del brazo FAC.

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

### Complicaciones neutropénicas

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

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

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

#### Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico por 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infeción neutropénica; Infeción (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash/picor (G3/4: 0,7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 19,0%); Fiebre (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de cabeza y cuello para 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash/picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Fiebre (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); Fiebre (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

#### Experiencia postcomercialización

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

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluyendo linfoma no Hodgkin, asociadas con docetaxel cuando se usa en combinación con otros tratamientos anticancerosos conocidos por su asociación con segundas neoplasias malignas primarias. Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (poco frecuente) en estudios clínicos pivotales en cáncer de mama con el régimen TAC.

### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

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

### *Trastornos del sistema nervioso*

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

### *Trastornos oculares*

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

### *Trastornos del oído y del laberinto*

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

### *Trastornos cardíacos*

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

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

### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

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

### *Trastornos gastrointestinales*

Se han notificado, con un potencial desenlace mortal, casos raros de enterocolitis, incluyendo colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica (frecuencia no conocida).

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal. Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

Se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones bullosas, como eritema multiforme, y reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Se han notificado modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico, con el uso de docetaxel. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea. Se ha notificado síndrome de lisis tumoral, potencialmente mortal (frecuencia no conocida).

#### *Trastornos musculoesqueléticos*

Se ha notificado miositis con docetaxel (frecuencia no conocida).

#### 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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## 4.9. Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosificación. No existe antídoto conocido para la sobredosificación 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 una exacerbación de las reacciones adversas. Las complicaciones más precoces e importantes de la sobredosificación 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 sobredosificación. 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 clínica y seguridad

##### 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 estudio multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS  $\geq 80\%$ , entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1- 3, 4 o +), se aleatorizaron 1.491 pacientes para recibir bien  $75 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel administrados 1 hora después de  $50 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina y  $500 \text{ mg/m}^2$  de ciclofosfamida (grupo TAC), o  $50 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina seguidos de  $500 \text{ mg/m}^2$  de fluorouracilo y  $500 \text{ mg/m}^2$  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 realizaron 2 análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p =	Razón de riesgos*	IC 95%	p =
<b>Nº de ganglios positivos</b>							
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 o +	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

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

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1.060 pacientes para recibir bien 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel 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 dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber aleatorizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo con la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

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

En el tiempo mediano de seguimiento 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 mediano de seguimiento de 10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 % de reducción del riesgo de recaídas comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos=0,84, IC 95 % (0,65-1,68), p=0,1646). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

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

En el tiempo mediano de seguimiento de 10 años y 5 meses, los pacientes tratados con TAC tuvieron 9% de reducción del riesgo de muerte comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos=0,91, IC 95% (0,63-1,32)). La tasa de supervivencia fue 93,7% en el brazo TAC y 91,4% en el brazo FAC a los 8 años de seguimiento, y 91,3 % en el brazo TAC y 89 % en el brazo FAC a los 10 años de seguimiento.

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia libre de enfermedad	
		Razón de riesgos*	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>			
Grado 1 (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>			
Premenopáusico	285	0,64	0,40-1
Postmenopáusico	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 (n=539)	FAC (n=521)	Razón de riesgos (TAC/FAC) (IC 95%)	Valor p
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434-1,459)	0,4593
Sí	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42-0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida.

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

IC = intervalo de confianza.

ER = receptor de estrógenos. PR = receptor de progesterona.

<sup>a</sup> 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 aleatorizado de fase III con docetaxel, a la dosis y pauta recomendadas de 100 mg/m<sup>2</sup> administrado 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.

Docetaxel fue comparado 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 (3 casos de insuficiencia cardiaca congestiva mortal).

Docetaxel fue comparado 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 de fase III, el perfil de seguridad de docetaxel se correspondió con el perfil de seguridad observado en los estudios de fase II (ver sección 4.8).

Se ha llevado a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado de 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 de fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) (grupo AT) frente a doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (grupo AC). Ambos regímenes se administraron 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 estudio, 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 FEVI  $\geq 20\%$  (13,1% frente al 6,1%), disminución absoluta de la FEVI  $\geq 30\%$  (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*

Se estudió docetaxel en combinación con trastuzumab 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 en adyuvancia basada en una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían como en los que no habían recibido previamente antraciclinas en adyuvancia. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este estudio pivotal fue la inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este estudio, 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:

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

TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo estimar o que aún no se ha alcanzado.

<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 de 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 (1.250 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 solo);  $p=0,0058$ . 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 de células no pequeñas

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

En un estudio de 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 de fase III, se aleatorizaron 1.218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadio IIIB o IV no resecable, con un índice de Karnofsky  $\geq 70\%$ , 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 (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC 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 (VCis).

En la siguiente tabla se presentan datos de supervivencia, mediana del tiempo hasta la progresión y tasa de respuesta para 2 grupos del estudio:

	TCis n=408	VCis N=404	Análisis estadístico
Supervivencia global (Variable principal):			
Mediana de supervivencia (meses)	11,3	10,1	Razón de Riesgos ( <i>Hazard ratio</i> ): 1,122 [IC 97,2%: 0,937; 1,342]*
Supervivencia a 1 año (%)	46	41	Diferencia entre tratamientos: 5,4% [IC 95%: -1,1; 12,0]
Supervivencia a 2 años (%)	21	14	Diferencia entre tratamientos: 6,2% [IC 95%: 0,2; 12,3]

Mediana de tiempo hasta la progresión (semanas):	22,0	23,0	Razón de Riesgos ( <i>Hazard ratio</i> ): 1,032 [IC 95%: 0,876; 1,216]
Tasa de respuesta global (%):	31,6	24,5	Diferencia entre tratamientos: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

\*: corregido en las comparaciones múltiples y ajustado para los factores de estratificación (estadio 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

#### *Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración*

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se han estudiado en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III (TAX 327). Se asignaron aleatoriamente un total de 1.006 pacientes con KPS  $\geq 60$  a los siguientes grupos de tratamiento:

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

Los 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 3 semanas	Docetaxel semanal	Mitoxantrona cada 3 semanas
Cantidad de pacientes	335	334	337
Mediana de supervivencia (meses) IC 95%	18,9 (17,0-21,2)	17,4 (15,7-19,0)	16,5 (14,4-18,6)
Razón de riesgos (Hazard ratio) IC 95%	0,761 (0,619-0,936)	0,912 (0,747-1,113)	--
valor p <sup>†*</sup>	0,0094	0,3624	--
Cantidad de pacientes	291	282	300
Tasa de respuesta de PSA** (%) IC 95%	45,4 (39,5-51,3)	47,9 (41,9-53,9)	31,7 (26,4-37,3)
valor p*	0,0005	< 0,0001	--

Cantidad de pacientes	153	154	157
Tasa de respuesta de dolor (%)	34,6 (27,1-42,7)	31,2 (24,0-39,1)	21,7 (15,5-28,9)
IC 95% valor p*	0,0 107	0,0798	--
Cantidad de pacientes	141	134	137
Tasa de respuesta del tumor (%)	12,1 (7,2-18,6)	8,2 (4,2-14,2)	6,6 (3,0-12,1)
IC 95% valor p*	0,1112	0,5853	--

† Test log-rank estratificado.

\* Umbral 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.

#### *Cáncer de próstata hormonosensible metastásico*

##### Estudio STAMPEDE

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado de forma simultánea con cuidado estándar (TDA) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo, en un estudio aleatorizado multicéntrico, multibrazo y multietapa (MAMS) con un diseño de fase II/III ininterrumpido (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1.776 pacientes varones fueron asignados a los grupos de tratamiento de interés:

- Cuidado estándar + 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos.
- Sólo cuidado estándar.

La pauta de tratamiento de docetaxel se administró en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona dos veces al día de forma continua.

Entre los 1.776 pacientes aleatorizados, 1.086 (61%) tenían enfermedad metastásica, 362 fueron aleatorizados a docetaxel en combinación con el cuidado estándar, 724 recibieron sólo cuidado estándar.

En estos pacientes con cáncer de próstata metastásico, la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con docetaxel que en el grupo que sólo recibió cuidado estándar, con una mediana de supervivencia global de 19 meses más con la adición de docetaxel al cuidado estándar (HR=0,76; IC del 95%=0,62-0,92; p=0,005).

En la siguiente tabla se resume los resultados de eficacia en pacientes con cáncer de próstata metastásico para el grupo docetaxel frente el grupo control:

#### Eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y cuidado estándar en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (STAMPEDE)

Variable	Docetaxel + Cuidado estándar	Sólo cuidado estándar
----------	---------------------------------	--------------------------

Número de pacientes con cáncer de próstata metastásico	362	724
Mediana de supervivencia global (meses)	62	43
IC del 95%	51-73	40-48
Razón de riesgos ajustada	0,76	
IC del 95%	(0,62-0,92)	
valor-p <sup>a</sup>	0,005	
Supervivencia libre de fracaso <sup>b</sup>		
Mediana (meses)	20,4	12
IC del 95%	16,8-25,2	9,6-12
Razón de riesgos ajustada	0,66	
IC del 95%	(0,57-0,76)	
valor-p <sup>a</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> Valor-p calculado a partir del test de razón de verosimilitud y ajustado para todos los factores de estratificación (excepto la terapia hormonal central y planificada) y estratificado por periodo de ensayo.

<sup>b</sup> Supervivencia libre de fracaso: tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes aspectos: fallo bioquímico (definido como un aumento en el PSA del 50% por encima del nivel más bajo dentro de las 24 semanas y por encima de 4 ng/ml, y confirmado por nueva prueba o tratamiento); progresión local, en ganglios linfáticos o en metástasis a distancia; evento relacionado con el esqueleto; o muerte por cáncer de próstata.

### Estudio CHAARTED

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado al comienzo del tratamiento de privación de andrógenos (TDA) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico, en un estudio aleatorizado multicéntrico de fase III (CHAARTED). Un total de 790 pacientes varones fueron asignados a los 2 grupos de tratamiento:

- TDA + 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel administrado al comienzo de la TDA, cada 3 semanas durante 6 ciclos.
- Sólo TDA.

La mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con docetaxel que en el grupo con sólo TDA, con una mediana de supervivencia global de 13,6 meses más con la adición de docetaxel al TDA (razón de riesgos (HR)=0,61; intervalo de confianza (IC) del 95% =0,47- 0,80; p=0,0003).

En la siguiente tabla se resume los resultados de eficacia en el grupo docetaxel frente al grupo control:

Eficacia de docetaxel y TDA en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CHAARTED)

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de supervivencia global (meses)		
Todos los pacientes	57,6	44,0
IC del 95%	49,1-72,8	34,4-49,1
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC del 95%	(0,47-0,80)	--
valor-p <sup>a</sup>	0,003	--
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	19,8	11,6
IC del 95%	16,7-22,8	10,8-14,3
Razón de riesgos ajustada	0,60	--
IC del 95%	0,51-0,72	--
valor-p*	p<0,0001	--
Respuesta PSA** a los 6 meses – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
valor-p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Respuesta PSA** a los 12 meses – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
valor-p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración <sup>b</sup>		
Mediana (meses)	20,2	11,7
IC del 95%	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC del 95%	(0,51-0,72)	--
valor-p <sup>a*</sup>	<0,0001	--
Tiempo hasta la progresión clínica <sup>c</sup>		
Mediana (meses)	33,0	19,8
IC del 95%	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC del 95%	(0,50-0,75)	--
valor-p <sup>a*</sup>	<0,0001	--

<sup>a</sup> Variables de tiempo hasta el evento: test de log-rank estratificado. Variables de la tasa de respuesta: test exacto de Fisher.

\* Valor-p para fines descriptivos.

\*\* Respuesta de PSA: respuesta del Antígeno Prostático Específico: nivel de PSA <0,2 ng/ml cuantificado durante dos mediciones consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia.

<sup>b</sup> Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración = tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del PSA o la progresión clínica (es decir, aumento de metástasis óseas sintomáticas, progresión según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), o deterioro clínico debido al cáncer según la opinión del investigador), lo que ocurriera primero.

<sup>c</sup> Tiempo hasta la progresión clínica = tiempo desde la aleatorización hasta la progresión clínica (es decir, aumento de los síntomas de metástasis óseas, progresión según RECIST; o deterioro clínico debido al cáncer según la opinión del investigador).

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluyendo 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 (1.000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo 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 brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p=0,0201) a favor del brazo 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 n=221	CF N=224
Mediana de TTP (meses) (IC 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Razón de riesgos (IC 95%)	1,473 (1,189-1,825)	
* valor p		0,0004
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Estimación a 2 años (%)	18,4	8,8
Razón de riesgos (IC 95%)	1,293 (1,041-1,606)	
* valor p		0,0201
Tasa de respuesta global (CR+PR) (%) valor p	36,7 0,0106	25,4
Enfermedad progresiva como mejor respuesta global (%)	16,7	25,9

\* Test log-rank no estratificado.

Los análisis de subgrupos cruzando edad, género y raza favorecieron de forma contundente al brazo TCF frente al brazo 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 brazo 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 estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX 323). En este estudio, 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 brazo 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 brazo 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 locorregional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 Gy una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acerados 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 brazo 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 brazo TPF frente al brazo PF,  $p=0,0042$  (mediana de SLP: 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 brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 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+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Razón de riesgos ajustada (IC 95%)	0,70 (0,55-0,89)	
*valor p	0,0042	
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)

Variable	Docetaxel+ Cis+5-FU n=177	Cis+5-FU n=181
Razón de riesgos (IC 95%)	0,72 (0,56-0,93)	
**valor p	0,0128	
Mejor respuesta global a la quimioterapia (%) (IC 95%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
***valor p		0,006
Mejor respuesta global al tratamiento del estudio [quimioterapia +/- radioterapia] (%) (IC 95%)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)
***valor p		0,006
Mediana de duración de la respuesta a quimioterapia ± radioterapia (meses) (IC 95%)	n=128 15,7 (13,4-24,6)	n=106 11,7 (10,2-17,4)
Razón de riesgos (IC 95%)	0,72 (0,52-0,99)	
** valor p	0,0457	

Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + Cisplatino + 5-FU.

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

\*\* Test Logrank.

\*\*\* Test Chi-cuadrado.

#### *Parámetros de calidad de vida*

Los pacientes tratados con TPF 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-QLQC-30).

#### *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 brazo 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 quimiorradioterapia (TAX 324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio de fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX 324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, 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 brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), 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 1.000 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 quimiorradioterapia

(QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del brazo 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 1.000 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 quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT).

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos 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 (AUC 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 brazo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, p=0,0058) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo 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-U n=225	Cis + 5-FU n=246
Mediana de supervivencia global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Razón de riesgos: (IC 95%)	0,70 (0,54-0,90)	
Valor-p*	0,0058	
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Razón de riesgos: (IC 95%)	0,71 (0,56-0,90)	
Valor-p**	0,004	
Mejor respuesta global (CR + PR) a la quimioterapia (%) (IC 95%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
Valor-p***	0,070	
Mejor respuesta global (RC + RP) al tratamiento del estudio [quimioterapia +/- quimiorradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
Valor-p***	0,209	

Una razón 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 aplica.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con docetaxel en los diferentes grupos de la población pediátrica para cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Se ha evaluado la farmacocinética de docetaxel en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m<sup>2</sup>, en estudios de fase I. El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y se basa en un modelo farmacocinético tricompartimental, con semividas para las fases  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  (terminal) de 4 min, 36 min y entre 11,1 horas y 17,5 horas, respectivamente, cuando se muestran hasta 24 horas. Un estudio adicional que evaluó la farmacocinética de docetaxel a dosis similares (75 a 100 mg/ml<sup>2</sup>) en pacientes, pero durante un intervalo de tiempo más largo (más de 22 días) encontró una semivida de eliminación terminal media más larga de entre 91 y 120 horas. 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 obtuvo una concentración plasmática máxima media de 3,7 mcg/ml con el correspondiente AUC de 4,6 mcg.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en el estadio estacionario fueron de 21 l/h/m<sup>2</sup> y 113 l, respectivamente. La variación interindividual del aclaramiento corporal total fue aproximadamente del 50%. Docetaxel se une a proteínas plasmáticas en más de un 95%.

### Eliminación

En 3 pacientes de cáncer se realizó un estudio con <sup>14</sup>C-docetaxel. Docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces después de un metabolismo oxidativo del grupo éster terc-butilo mediado por el citocromo P450; en 7 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, 1 principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado.

### Poblaciones especiales

#### *Edad y sexo*

Se ha realizado un análisis farmacocinético poblacional con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo eran muy próximos a los estimados a partir de los estudios de fase I. La farmacocinética del 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 de 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.

#### Tratamiento combinado

##### *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 de 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 ( $C_{max}$  y AUC) ni de 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-fluorouracilo*

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.

##### *Prednisona*

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

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

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Se ha demostrado que docetaxel es genotóxico por un mecanismo aneugénico in vitro en la prueba de micronúcleos y en la de aberraciones cromosómicas en células CHO-K1, y en la prueba de micronúcleos in vivo en ratón.

No obstante, no indujo mutagenicidad en la prueba de Ames ni 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

Polisorbato 80

Etanol anhidro

Ácido cítrico monohidratado

### 6.2. Incompatibilidades

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

### 6.3. Periodo de validez

#### Vial sin abrir

2 años

#### Después de la apertura del vial

Después de abrir el vial

Cada vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrirlo. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

#### Una vez añadido a la bolsa de perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 6 horas por debajo de 25 °C, así como durante 48 horas entre 2 °C y 8 °C en bolsas de perfusión sin PVC y frascos de vidrio.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución/dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por tanto, puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no se debe utilizar y debe desecharse.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 2 ml con tapón de goma gris oscuro y cápsula de aluminio flip-off que contiene 1 ml de concentrado

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 5 ml con tapón de goma gris oscuro y cápsula de aluminio flip-off

que contiene 4 ml de concentrado

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 10 ml con tapón de goma gris oscuro y cápsula de aluminio flip-off que contiene 8 ml de concentrado.

Los viales pueden o no estar revestidos con funda/fondo (disco) termorretráctil de plástico. Esta funda de plástico no está en contacto con el medicamento y está ahí para brindar protección adicional durante el transporte. Esto mejora la manipulación segura del medicamento tanto por parte de los profesionales sanitarios como del personal farmacéutico.

Cada caja contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Docetaxel es un medicamento antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones en su manipulación y en la preparación de las soluciones de docetaxel. Se recomienda utilizar guantes.

Si se produce contacto con la piel del concentrado de docetaxel o de la solución para perfusión, se debe lavar inmediata y minuciosamente la piel con agua y jabón. Si el concentrado de docetaxel o la solución para perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con abundante agua.

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

NO UTILIZAR otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente) con este medicamento:

- Docetaxel Tillomed 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG en un solo vial con 1 ml (20 mg/1 ml).
- Docetaxel Tillomed 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG en un solo vial con 4 ml (80 mg/4 ml).
- Docetaxel Tillomed 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG en un solo vial con 8 ml (160 mg/8 ml).

**Docetaxel Tillomed 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución para perfusión.**

Cada vial es de uso único y debe utilizarse de forma inmediata.

Si los viales se conservan en nevera, dejar la cantidad necesaria de cajas de docetaxel concentrado para solución para perfusión unos 5 minutos antes de su uso a una temperatura por debajo de 25°C.

Es posible que sea necesario utilizar más de 1 vial de docetaxel concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de docetaxel concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**Cada mililitro del medicamento contiene 20 mg de docetaxel.**

El volumen necesario de docetaxel concentrado para solución para perfusión debe inyectarse de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga una solución para perfusión de glucosa al 5% o una solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, para no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento rotatorio.

La solución para perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución para perfusión de docetaxel se debe inspeccionar visualmente antes de su uso, desechándose las soluciones que presenten un precipitado.

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

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

Laboratorios Tillomed Spain, S.L.U.  
C/ Cardenal Marcelo Spínola 8  
28016 Madrid  
España

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

89.109

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

Febrero 2025

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

12/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

Sección vacía