

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG
Docetaxel Hikma 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG
Docetaxel Hikma 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel.

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(s) 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 amarillo pálido a amarillo-parduzco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

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

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

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

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

La monoterapia con docetaxel está indicado para 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 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no hayan recibido previamente quimioterapia para enfermedad metastásica.

Docetaxel 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 para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico 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 extirpable, cuando los pacientes no han recibido previamente 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 privación 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, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no hayan recibido quimioterapia previa 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 el uso de quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

Posología

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (por ejemplo, 8 mg dos veces al día) durante 3 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 dexametasona oral 8 mg, 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 dexametasona oral 8 mg 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 perfusión durante 1 hora, cada tres semanas.

Cáncer de mama

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

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

En combinación con trastuzumab la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg/m² cada tres semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó el 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 había sido bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, ver la Ficha Técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, en combinación con capecitabina 1.250 mg/m² 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 calcular 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/m² de docetaxel, seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² durante 30-60 minutos. Para un tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m² como agente único.

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día (ver sección 5.1).

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos. Se administrarán, de forma continua, 5 mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día.

Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² en perfusión de 1 hora, seguida de cisplatino 75 mg/m², en perfusión de 1 a 3 horas (ambas solo en el día 1), seguida de 5-fluorouracilo 750 mg/m² al día administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al finalizar la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada tres 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 (antes y después de la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis para reducir el riesgo de toxicidad

hematológica. Todos los pacientes del brazo tratado con docetaxel de los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)
Para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² en perfusión de 1 hora seguida de cisplatino 75 mg/m² durante 1 hora, en el día uno, seguida de 5-fluorouracilo en perfusión continua, 750 mg/m² al día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)
Para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente inextirpable, con baja probabilidad de curación mediante quirúrgica, y dirigido a la conservación de órganos), la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora en el día 1, seguida de cisplatino 100 mg/m² administrado en perfusión de 30 minutos a 3 horas, seguida de 5-fluorouracilo 1.000 mg/m²/día en perfusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Para modificaciones en las dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver las Fichas Técnicas correspondientes.

Ajustes de dosis durante el tratamiento

General

Docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos es ≥ 1.500 células/mm³.

En pacientes que presentaron neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ 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/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

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/m² para todos los ciclos posteriores (ver secciones 4.4 y 4.8). En los pacientes que experimentaron estomatitis de Grado 3 o 4 la dosis debe reducirse a 60 mg/m².

En combinación con cisplatino

Para los pacientes que inicialmente reciben una dosis de docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el curso de terapia previo fue < 25.000 células/mm³, o en pacientes que experimentan neutropenia febril, o en pacientes con toxicidades no hematológicas graves, la dosis de docetaxel en los ciclos siguientes debe reducirse a 65 mg/m². Para el ajuste de dosis de cisplatino, ver la Ficha Técnica correspondiente.

En combinación con capecitabina

- Para modificaciones en la dosis de capecitabina, ver la Ficha Técnica de capecitabina.
- Para pacientes que desarrollan el primer episodio de toxicidad de Grado 2, que persiste al momento del siguiente tratamiento con docetaxel/capecitabina, debe retrasarse el tratamiento hasta que el episodio disminuya a Grado 0-1, y luego reanudar la dosis original al 100%.
- Para pacientes que desarrollan un segundo episodio de toxicidad de Grado 2, o el primer episodio de toxicidad de Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, retrasar el tratamiento

hasta que el episodio disminuya a Grado 0-1, y luego reanudar el tratamiento con docetaxel 55 mg/m².

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

Para 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, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Si se producen episodios posteriores de neutropenia complicada, la dosis de docetaxel debe reducirse de 60 a 45 mg/m². En el caso de trombocitopenia de Grado 4, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deberán recibir ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos hayan vuelto a alcanzar un nivel > 1.500 células/mm³ y las plaquetas un nivel > 100.000 células/mm³. Debe interrumpirse el tratamiento si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4).

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

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

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo ver la Ficha Técnica correspondiente.

En los estudios pivotaes de CECC en pacientes que presentaron neutropenia complicada (incluyendo neutropenia prolongada, neutropenia febril, o infección), se recomendó el uso de G-CSF para proporcionar una cobertura profiláctica (por ejemplo, día 6-15) en todos los ciclos siguientes.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel 100 mg/m² en monoterapia, los pacientes con elevación de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superior a 1,5 veces el límite superior del valor normal (LSN) y fosfatasa alcalina superior a 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2). Para los pacientes con bilirrubina sérica > LSN y/o ALT y AST > 3,5 veces el LSN asociado con fosfatasa alcalina > 6 veces el LSN, no se recomienda una reducción de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, el estudio clínico pivotal excluyó los pacientes con ALT y/o AST > 1,5 veces LSN asociado con fosfatasa alcalina > 2,5 veces LSN, y bilirrubina > 1 vez LSN. Para estos pacientes no pueden recomendarse reducciones de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática tratados con docetaxel en combinación en otras indicaciones.

Población pediátrica

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

No existe ningún uso relevante de docetaxel 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

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

En combinación con capecitabina, para pacientes de o mayores de 60 años de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina 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 < 1.500 células/mm³.

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

Contraindicaciones de los otros medicamentos que se usan en combinación con docetaxel.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Hematología

La neutropenia es el efecto adverso más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos se produjo a la mediana de 7 días, pero este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. La frecuente monitorización de recuentos de sangre completos debe efectuarse en todos los pacientes tratados con docetaxel. Los pacientes deben volver a tratarse con docetaxel cuando los neutrófilos vuelvan a alcanzar un nivel ≥ 1.500 células/mm³ (ver sección 4.2).

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

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se produjo un menor índice de neutropenia febril e infección neutropénica cuando los pacientes recibieron G-CSF en profilaxis. Los pacientes tratados con TCF deben recibir G-CSF en profilaxis para reducir el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciben TCF deben ser estrechamente vigilados (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

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

Reacciones cutáneas

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguido de descamación. Se han notificado síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que provocaron 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 el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 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 líquido

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

Trastornos respiratorios

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

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

Pacientes con alteración hepática

En pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSN junto con niveles de fosfatasa alcalina en suero superiores a 2,5 veces el LSN, existe mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas, incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que pueden ser fatales, neutropenia febril,

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

Para pacientes con niveles de bilirrubina sérica > el LSN y/o ALT y AST > 3,5 veces el LSN concurrente con niveles de fosfatasa alcalina en el suero > 6 veces el LSN, no puede recomendarse una reducción de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, se excluyó los pacientes con ALT y/o AST > 1,5 veces el LSN asociado con fosfatasa alcalina > 2,5 veces el LSN y bilirrubina > 1 vez el LSN; para estos pacientes, no puede recomendarse una reducción de dosis, y no debe usarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No hay datos disponibles en pacientes con alteración de la función hepática tratados con docetaxel en combinación, en otras indicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

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

Los pacientes que son aptos para el tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab deben someterse a una evaluación cardíaca de línea basal. La función cardíaca debe monitorizarse adicionalmente durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses) para ayudar a identificar los pacientes que puedan desarrollar disfunción cardíaca. Para 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 cardíaca inicial.

Trastornos oculares

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

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 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.

Otros

Las mujeres en edad fértil deberán usar 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 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) (ver sección 4.5).

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

Neutropenia complicada

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

Reacciones gastrointestinales

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Deben monitorizarse en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapia y durante el periodo de seguimiento. En los pacientes tratados con el régimen TAC para el cáncer de mama con afectación ganglionar, se ha demostrado que el riesgo de ICC es más alto 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+ ganglios no fue estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global (SG), la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4+ 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

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

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

De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en un estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 209 pacientes tenían 65 años o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. En pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas, la incidencia de cambios en las uñas relacionados se produjo con un índice $\geq 10\%$ en pacientes de 65 años o más en comparación con pacientes más jóvenes. La incidencia de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférica relacionados se produjo en índices de $\geq 10\%$ en pacientes de 75 años o más en comparación con los menores de 65 años.

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 ≥ 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 de 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

Ente los 300 pacientes (221 pacientes en la fase III del estudio y 79 pacientes en la fase II) tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico, 74 tenían 65 años de edad o más, y 4 tenían 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes. La incidencia de las siguientes reacciones adversas (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un $\geq 10\%$ mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente vigilados.

Excipientes

Este medicamento contiene 50% volumen de etanol (alcohol), es decir hasta 395 mg (0,5 ml) por vial, equivalente a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino por vial para Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG.

Este medicamento contiene 50% volumen de etanol (alcohol), es decir hasta 1.580 mg (2 ml) por vial, equivalente a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino por vial para Docetaxel Hikma 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG.

Este medicamento contiene 50% volumen de etanol (alcohol), es decir hasta 3.160 mg (4 ml) por vial, equivalente a 80 ml de cerveza o 33 ml de vino por vial para Docetaxel Hikma 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión EFG.

Perjudicial para pacientes que padecen alcoholismo.

Debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), tales como ciclosporina, ketoconazol y eritromicina. En consecuencia, 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, puede aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de la reducción de la metabolización. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe llevar a cabo una estrecha monitorización clínica y puede ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la co-administración de docetaxel con inhibidor potente de CYP3A4, ketoconazol, produce una disminución significativa en el aclaramiento de docetaxel en un 49%.

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

Docetaxel se une en alto grado a las proteínas (> 95%). Si bien no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con la administración de medicamentos administrados conjuntamente, las interacciones *in vitro* con medicamentos con fuerte unión a proteínas tales como eritromicina,

difenhidramina, propranolol, propafenone, fenitoína, salicilato, sulfametoxazola y valproato sódico no afectaron la unión de docetaxel a las proteínas. Asimismo, la dexametasona no afectó la unión de docetaxel a las proteínas. Docetaxel no afectó la unión de digitoxina.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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, que no conciban un hijo e 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 embriotóxicos y fetotóxico en conejos y ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, docetaxel puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. En consecuencia, docetaxel no debe ser utilizado 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. En consecuencia, debido al potencial de reacciones adversas en los niños lactantes, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con docetaxel.

Fertilidad

Los estudios en animales han demostrado que docetaxel puede afectar a 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.

La cantidad 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/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes que recibieron 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 en TAX 316 y GEICAM 9805 respectivamente) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III del estudio 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 del National Cancer Institute (NCI) (grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos de 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).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas de docetaxel en monoterapia 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 duración de neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando docetaxel 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 reacciones adversas de grado 4 (34% frente a 23%) en el grupo tratado con la combinación con trastuzumab en comparación con la monoterapia con docetaxel.

Para la combinación con capecitabina, se presentan las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento ($\geq 5\%$) notificadas en un ensayo de fase III en pacientes de cáncer de mama cuyo tratamiento con antraciclina había fracasado (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.

Los siguientes efectos adversos se observan frecuentemente con docetaxel:

Trastornos del sistema inmunológico

Por lo general, las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión de docetaxel y fueron, generalmente de leves a moderadas. Los síntomas más frecuentemente notificados fueron enrojecimiento, sarpullido con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea, y fiebre o escalofríos. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o sarpullido/ 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 están caracterizados por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los acontecimientos neuromotores están principalmente caracterizados 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 un sarpullido, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en las manos y los pies (incluso síndrome de mano-pie grave), pero también en los brazos, la cara o el tórax, y frecuentemente asociado con prurito. Por lo general, las erupciones se produjeron dentro de una semana después de la perfusión de docetaxel. Con menor frecuencia se notificaron síntomas graves tales como erupciones seguidas de descamación que rara vez provocaron la interrupción o la suspensión del tratamiento con docetaxel (ver secciones 4.2 y 4.4). Los trastornos graves de 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 perfusión, por lo general, fueron leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación, e hinchazón en la vena.

La retención de líquidos incluyó acontecimientos tales como 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 convertirse en generalizado, con aumento de peso de 3 kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y gravedad (ver sección 4.4).

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

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 4%); Aumento de AST G3/4 (< 3%); Aumento de ALT G3/4 (< 2%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: episodios de hemorragia asociados con trombocitopenia grado 3/4 .

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: un caso de alopecia no-reversible al finalizar el estudio. Un 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.

Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración

La mediana de dosis acumulada hasta la interrupción del tratamiento fue superior a 1.000 mg/m² y la mediana de tiempo hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención moderada y grave se retrasa (mediana de dosis acumulativa: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación en comparación con pacientes sin premedicación (mediana de dosis acumulada: 489,7 mg/m²). No obstante, se ha notificado en algunos pacientes en los primeros ciclos de la terapia.

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

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

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

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos 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 docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4:51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo 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	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

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

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardiacos		Fallo 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	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos cardiacos

Se ha notificado fallo cardíaco sintomático en el 2,2% de los pacientes que recibieron docetaxel con trastuzumab, en comparación con 0% de los pacientes tratados con docetaxel en monoterapia. En el brazo de docetaxel con trastuzumab, 64% habían recibido previamente una antraciclina como terapia adyuvante en comparación con 55% en el brazo con docetaxel en monoterapia.

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

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	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	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolor abdominal superior; Sequedad de boca

Trastornos de la piel y del subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas; Onicosis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en extremidades (G3/4: < 1%); Dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%);	Letargo; Dolor
Exploraciones complementarias		Reducción de peso; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

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

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

Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	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 de docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona y TDA (estudio STAMPEDE)

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	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 ($\geq$ G3: 2%) ^a Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardiacos		Hipotensión (G3: 0%)
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%) ^a 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%)

^a Del estudio GETUG AFU15

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

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%) Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: 0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%)	
Trastornos cardíacos		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: 10,0%); 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 la terapia adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con afectación ganglionar (TAX 316) y sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) en cáncer de mama

Trastornos del sistema nervioso

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

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

Trastornos cardiacos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En el estudio TAX 316, la amenorrea que comenzó durante el periodo de tratamiento y persistió durante el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia se notificó en 202 de los 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de los 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 8 años) en 121 de los 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el brazo FAC.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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

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

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

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

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

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

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

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

Complicaciones neutropénicas

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

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

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

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

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%) Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%);	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4%);	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 docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardíacos		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%); Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Sistema MedDRA de clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal	

	20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	(G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); Piresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

Experiencia post comercialización

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluyendo el 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 pivotaes en cáncer de mama con el régimen TAC.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardiacos

Se han notificado casos raros de infarto del miocardio.

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

Trastornos vasculares

Rara vez se han notificado efectos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda 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 tratados con radioterapia 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 notificado raros casos de obstrucción intestinal y del íleo.

Trastornos hepatobiliares

Muy rara vez se han notificado casos de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

Trastornos de la piel y 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 con docetaxel modificaciones de tipo esclerodérmico, por lo general precedidos de linfedema periférico, con el uso de docetaxel. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Rara vez se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

La retención de líquidos no ha estado acompañada por 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosis. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse atentamente sus funciones vitales. En los casos de sobredosis es de esperar una exacerbación de los efectos adversos. Las complicaciones primarias anticipadas de la sobredosis serían supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir una terapia con G-CSF tan pronto como sea posible desde que se conoce la sobredosis. Deberán tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas según resulte necesario.

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 para formar microtúbulos estables, inhibiendo su despolimerización, lo cual resulta en una marcada reducción en la tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

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

Efectos farmacodinámicos

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

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. Tras la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), 1.491 pacientes se aleatorizaron para recibir docetaxel 75 mg/m² administrado 1 hora después de doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (grupo TAC), o doxorubicina 50 mg/m² seguido de fluorouracilo 500 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m² (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel se administró en perfusión 1 hora, mientras que todos los demás medicamentos fueron administrados mediante bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria en los pacientes que experimentaron neutropenia complicada (neutropenia

febril, neutropenia prolongada, o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg oral dos veces al día durante 10 días comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, tras el último ciclo de quimioterapia, los pacientes con estrógeno positivo y/o receptores de progesterona recibieron tamoxifeno 20 mg a diario por hasta 5 años. Se prescribió radioterapia adyuvante de conformidad con las directivas en vigencia en las instituciones participantes, siendo administrada a un 69% de los pacientes tratados con TAC y 72% de los pacientes tratados con FAC. Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p =	Razón de riesgos*	IC 95%	p =
Nº de ganglios positivos							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	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 y supervivencia global 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 docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), o 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St.Gallen 1998 (tamaño del tumor > 2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o < 35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se administraron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber aleatorizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia

febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo a la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

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

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

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

En 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 a los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva en el análisis principal (con mediana de tiempo de seguimiento de 77 meses) (ver siguiente tabla):

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia libre de enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC 95%
Total	539	0,68	0,49-0,93
Categoría de edad 1			
< 50 años	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 años	279	0,67	0,43-1,05
Categoría de edad 2			
< 35 años	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 años	497	0,73	0,52-1,01

Estado del receptor hormonal			
Negativo	195	0,7	0,45-1,1
Positivo	344	0,62	0,4-0,97
Tamaño del tumor			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43-1,1
> 2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Grado histológico			
Grado 1 (incluidos grado 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
Estado menopáusico			
Pre-Menopáusico	285	0,64	0,40-1
Post-Menopáusico	254	0,72	0,47-1,12

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

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

Subgrupo	TAC (n = 539)	FAC (n=521)	Razón de riesgos (TAC/FAC) (IC 95%)	valor- p
Indicaciones relativas para sesiones de quimioterapia ^a				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11, 5%)	0,796 (0,434 – 1,459)	0,4593
Si	48/325 (14,8%)	69/294 (23, 5%)	0,606 (0,42 – 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógeno

PR = receptor de progesterona

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

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

Docetaxel en monoterapia

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

En los pacientes con fracaso de agente alquilante, docetaxel se comparó con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas).

A pesar de no afectar el tiempo de supervivencia total (docetaxel 15 meses frente a doxorubicina 14 meses, p = 0,38) o el tiempo a la progresión (docetaxel 27 semanas frente a doxorubicina 23 semanas, p = 0,54),

docetaxel aumentó el índice de respuesta (52% frente a 37%, $p = 0.01$) y acortó el tiempo a la respuesta (12 semanas frente a 23 semanas, $p = 0.007$). Tres pacientes de docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a retención de líquidos, mientras que 15 pacientes de doxorubicina (9%) interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad cardíaca (tres casos de insuficiencia cardíaca congestiva mortal).

En los pacientes con fracaso de antraciclina, docetaxel se comparó con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas). Docetaxel aumentó el índice de respuesta (33% frente a 12%, $p < 0.0001$), prolongó el tiempo de progresión (19 semanas frente a 11 semanas, $p = 0.0004$) y prolongó la supervivencia total (11 meses frente a 9 meses, $p = 0.01$).

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

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas. A pesar de no afectar la variable principal, el índice de respuesta total (32% frente a 25%, $p = 0.10$), docetaxel prolongó la mediana de tiempo a progresión (24,6 semanas frente a 15,6 semanas; $p < 0.01$) y la mediana de supervivencia (15,3 meses frente a 12,7 meses; $p = 0.03$).

Se observaron más efectos adversos de grado 3/4 para la monoterapia con docetaxel (55,4%) en comparación con la de paclitaxel (23,0%).

Docetaxel en combinación con doxorubicina

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/m²) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) (grupo AT) frente a doxorubicina (60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes se administraron en el día 1 cada 3 semanas.

- El tiempo hasta la progresión (TAP) fue significativamente más prolongado en el grupo AT en comparación con el grupo AC, $p = 0.0138$.

La mediana de TAP fue de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 – 42,1) en el grupo AT y 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 – 36,0) en el grupo AC.

- El índice de respuesta total (IRT) fue significativamente superior en el grupo AT en comparación con el AC, $p = 0.009$.

El IRT fue 59,3% (IC 95%: 52,8 – 65,9) en el grupo AT en comparación con 46,5% (IC 95%: 39,8 – 53,2) en el grupo AC.

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

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

Docetaxel en combinación con trastuzumab

Se estudió docetaxel en combinación con trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan HER2, y que previamente no habían recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica. Se aleatorizaron 186 pacientes para recibir docetaxel (100 mg/m²) con o

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

Parámetro	Docetaxel con trastuzumab ¹ n=92	Docetaxel ¹ n=94
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 TAP (meses) (IC 95%)	10,6 (7,6-12,9)	5,7 (5,0-6,5)
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%)	30,5 ² (26,8-ne)	22,1 ² (17,6-28,9)

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

¹ Juego completo de análisis (intención de tratar)

² Mediana de supervivencia estimada

Docetaxel en combinación con capecitabina

Los datos de un estudio clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico de fase III apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica, incluyendo una antraciclina. En este estudio, 255 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con docetaxel (75 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguida de un periodo de descanso de 1 semana). 256 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con docetaxel solo (100 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia fue superior en el grupo con la combinación de docetaxel + capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetivos totales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a 29,7% (docetaxel solo); p = 0.0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo con la combinación de docetaxel + capecitabina (p < 0.0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón no microcítico

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio de fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo a progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y supervivencia total fueron significativamente más prolongados para docetaxel 75 mg/m² en comparación con el Mejor Tratamiento de Soporte. El índice de supervivencia a 1 año también fue significativamente más prolongado en docetaxel (40%) frente al MTP (16%).

Se observó un menor uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos no morfínicos (p < 0,01), otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p = 0,06) y radioterapia (p < 0,01) en pacientes tratados con docetaxel 75 mg/m² en comparación con los que recibieron el MTP.

El índice de respuesta total fue 6,8% en los pacientes evaluables, y la mediana de duración de respuesta fue de 26,1 semanas.

Docetaxel en combinación con agentes de platino en pacientes sin quimioterapia previa

En un estudio en fase III, 1.218 pacientes con cáncer del pulmón no microcítico estado IIIB o IV no extirpable, con KPS de 70% o superior, y que nunca antes habían recibido quimioterapia para esta condición, se aleatorizaron para recibir docetaxel (T) 75 mg/m² en perfusión de 1 hora inmediatamente seguida de cisplatino (Cis) 75 mg/m² durante 30-60 minutos cada 3 semanas (TCis), docetaxel 75 mg/m² en perfusión de 1 hora en combinación con carboplatino (AUC 6 mg/mL•min) durante 30-60 minutos cada 3 semanas, o vinorelbina (V) 25 mg/m² administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22 seguida de cisplatino 100 mg/m² administrado el día 1 de los ciclos, repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

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

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

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La seguridad y eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado de Fase III (TAX 327). Un total de 1.006 pacientes con KPS ≥ 60 se aleatorizaron entre los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

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

† Test log rank estratificado

*Umbral de la significación estadística = 0,0175

**PSA: Antígeno próstata-específico

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

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

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 + docetaxel 75 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos.
- sólo cuidado estándar.

La pauta de tratamiento de docetaxel se administró en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg 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 95%	51-73	40-48
Razón de riesgos ajustada	0,76	
IC 95%	(0,62-0,92)	
valor-p ^a	0,005	
Supervivencia libre de fracaso ^b		
Mediana (meses)	20,4	12
IC 95%	16,8-25,2	9,6-12
Razón de riesgos ajustada	0,66	
IC 95%	(0,57-0,76)	
valor-p ^a	< 0,001	

^aValor-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 período de ensayo.

^bSupervivencia 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 deprivación 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 + docetaxel 75 mg/m² 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 hormon sensible metastásico (CHAARTED)

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de la supervivencia global (meses)		
Todos los pacientes	57,6	44,0
IC 95%	49,1-72,8	34,4-49,1
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC 95%	(0,47-0,80)	--
valor-p ^a	0,0003	--
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	19,8	11,6
IC 95%	16,7-22,8	10,8-14,3
Razón de riesgos ajustada	0,60	--
IC 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*	< 0,0001	--
Respuesta PSA** a los 12 meses – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
valor-p*	< 0,0001	--
Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración ^b		
Mediana (meses)	20,2	11,7
IC 95%	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC 95%	(0,51-0,72)	--
valor-p*	< 0,0001	--
Tiempo hasta la progresión clínica ^c		
Mediana (meses)	33,0	19,8
IC 95%	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC 95%	(0,50-0,75)	--
valor-p*	< 0,0001	--

^aVariables 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.

^bTiempo 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.

^cTiempo 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, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Un total de 445 pacientes con KPS > 70 recibieron docetaxel (T) (75 mg/m² el día

1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días) o cisplatino (100 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (1.000 mg/m² por día durante 5 días). La duración de un ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. La mediana de número de ciclos administrados por paciente fue 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF en comparación con 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TAP). La reducción de riesgo de progresión fue 32,1% y estuvo asociada con un TAP significativamente más prolongado ($p = 0,0004$) a favor del brazo TCF. La supervivencia total también fue significativamente más prolongada ($p = 0,0201$) en favor del brazo TCF, con una reducción del riesgo de mortalidad de 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en el cuadro siguiente:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

*Test log rank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La eficacia y seguridad de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) se evaluó en un ensayo en fase III multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX 323). En este estudio, 358 pacientes con CECC localmente avanzado e inoperable, y estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron aleatorizados a uno de los dos brazos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T) seguido de cisplatino (P) 75 mg/m², seguido de 5-

fluorouracilo (F) 750 mg/m² por día en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró cada tres semanas durante 4 ciclos en caso de observarse por lo menos una respuesta menor (reducción $\geq$ 25 % en el tamaño del tumor medido bidimensionalmente) tras 2 ciclos. Al finalizar la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7 semanas, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de conformidad con las directivas institucionales, (TPF/RT).

Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1.000 mg/m² 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 semanas, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). Se administró terapia locorregional con radiación con una fracción convencional (1,8 Gy-2,0 Gy una vez al día, 5 días por semana para una dosis total de 66 a 70 Gy), o mediante regímenes de radioterapia acelerados/hiperfraccionados (dos veces al día, con un intervalo mínimo de interfacción de 6 horas, 5 días por semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los programas hiperfraccionados. Se permitió la extirpación quirúrgica tras la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del grupo TPF recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg oral dos veces al día durante 10 días comenzando a partir del 5 de cada ciclo, o equivalente.

La variable principal en este estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente más prolongada en el grupo TPF en comparación con el grupo PF, $p = 0,0042$ (mediana de SLP: 11,4 frente a 8,3 meses respectivamente) con una mediana total de tiempo de seguimiento de 33,7 meses. La mediana de supervivencia total también fue significativamente más prolongada en favor del grupo TPF en comparación con el grupo PF (mediana de SY: 18,6 frente a 14,5 meses respectivamente) con una reducción del 28% en el riesgo de mortalidad, $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en el cuadro a continuación:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC localmente avanzado e inoperable (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 riesgo ajustada (IC 95%) *valor p	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razón de riesgo (IC 95%) **valor p	0,72 (0,56-0,93) 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 respuesta a quimioterapia $\pm$	n = 128	n = 106

radioterapia (meses) (IC 95%)	15,7 (13,4-24,6)	11,7 (10,2-17,4)
Razón de riesgos (IC 95%)	0,72 (0,52-0,99)	
**valor p	0,0457	

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

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

**Test Logrank

***Test Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

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

Parámetros de beneficio clínico

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

La eficacia y seguridad de docetaxel en el tratamiento de inducción de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado (CECC) se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase III (TAX324). En este estudio, 501 pacientes, con CECC localmente avanzado, y estado funcional de la OMS de 0 o 1, se aleatorizaron entre dos grupos de tratamiento.

La población del estudio incluyó pacientes con enfermedad técnicamente inextirpable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía, y pacientes cuyo objetivo era la conservación de los órganos. La evaluación de eficacia y seguridad solo consideró las variables de supervivencia, sin considerar formalmente el éxito de la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron docetaxel (T) 75 mg/m² en perfusión intravenosa el día 1, seguido de cisplatino (P) 100 mg/m² administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos a 3 horas, seguido de la perfusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (F) 1.000 mg/m²/día del día 1 al día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaban enfermedad progresiva debían recibir quimiorradioterapia (CRT) según el protocolo (TPF/CRT). Los pacientes en el brazo de comparación recibieron cisplatino (P) 100 mg/m² en perfusión intravenosa de 30 minutos a 3 horas el día 1, seguido de la perfusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (F) 1.000 mg/m²/día del día 1 al día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaban enfermedad progresiva debían recibir quimiorradioterapia (CRT) según el protocolo (TPF/CRT).

Los pacientes de ambos brazos de tratamientos debían recibir 7 semanas de CRT tras la quimioterapia de inducción con un intervalo mínimo de 3 semanas y a no más de 8 semanas del inicio del último ciclo (día 22 al día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) semanalmente en perfusión intravenosa de una hora por un máximo de 7 dosis. La radiación se aplicó mediante equipo de megavoltaje con fraccionamiento una vez al día (2 Gy por día, 5 días por semana durante 7 semanas, por una dosis total de 70-72 Gy). Podía considerarse la cirugía en el lugar primario de la enfermedad y/o el cuello en cualquier momento una vez completada la quimiorradioterapia (CRT). Todos los pacientes en el brazo del estudio con docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal en este estudio, la supervivencia total (ST), fue significativamente más prolongada (test log rank, p = 0,0058) con el régimen que incluía docetaxel en comparación con el PF (mediana de ST: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de mortalidad en comparación con PF (razón de riesgo = 0,70, intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,54-0,90) con una mediana total de tiempo de seguimiento de 41,9 meses. La variable secundaria, la SLP, demostró una reducción del 29% en el riesgo de progresión o muerte, y una mejora de 22 meses en la mediana de SLP.

(35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo con una razón de riesgo de 0,71; IC 95% 0,56-0,90; test log rank $p = 0,004$. Los resultados de eficacia se presentan en el cuadro a continuación:

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

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

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

*Test log rank no ajustado, para comparaciones múltiples.

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

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

NA = no aplica

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con docetaxel en todos los subgrupos de la población pediátrica para cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el

carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III (ver sección 4.2 para 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/m² en estudios de fase I. El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y se basa en un modelo farmacocinético de tres compartimientos con semividas para las fases α , β , y γ (terminal) de 4 minutos, 36 minutos y entre 11,1 horas y 17,5 horas, respectivamente cuando se muestrean hasta 24 horas. Un estudio adicional evaluando la farmacocinética de docetaxel a dosis similares (75 a 100 mg/m²) en pacientes, pero durante un intervalo de tiempo más largo (más de 22 días), encontró una vida media de eliminación terminal media más larga entre 91 y 120 horas. La fase tardía se debe, en parte, al relativamente bajo eflujo de docetaxel del compartimiento periférico.

Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora se obtuvo una concentración plasmática media de 3,7 µg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 h.µg/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en el estado estacionario fueron 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación entre individuos del aclaramiento corporal total fue de aproximadamente 50%. Docetaxel se une en más de un 95% a las proteínas del plasma.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Insuficiencia hepática

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

Retención de líquidos

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

Tratamiento combinado

Doxorubicina

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

Capecitabina

Un estudio de fase I para evaluar el efecto de capecitabina en la farmacocinética de docetaxel y viceversa demostró que capecitabina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y AUC) y

que docetaxel no tiene ningún efecto en la farmacocinética de un metabolito principal de capecitabina 5'-DFUR.

Cisplatino

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

Cisplatino y 5-fluorouracilo

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

Prednisona y dexametasona

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

Prednisona

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 80
Etanol anhidro
Ácido cítrico

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 abrir el vial

Cada vial es para un solo uso y debe utilizarse inmediatamente después de abrirlo. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Una vez añadido a la bolsa de infusión

Desde un punto de vista microbiológico, la reconstitución/dilución debe realizarse en condiciones asépticas y controladas y el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Una vez añadida como se recomienda en la bolsa de perfusión, la solución para perfusión de docetaxel, si se almacena a menos de 25°C, es estable durante 8 horas. Debe utilizarse en un plazo de 8 horas (incluida la administración intravenosa de una hora de perfusión).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada como se recomienda en bolsas que no son de PVC hasta 48 horas cuando se almacena entre 2 y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no debe seguir utilizándose y deberá 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.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 6 ml cerrado con tapón de clorobutilo recubierto de teflón de 20 mm con tapa de aluminio flip-off de 20 mm, que contiene 1 ml y 4 ml de concentrado.

Vial de vidrio transparente (tipo I) de 10 ml cerrado con tapón de clorobutilo recubierto de teflón de 20 mm con tapa de aluminio flip-off de 20 mm, que contiene 8 ml de concentrado.

Cada caja contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel es un agente antineoplásico, y al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones durante la manipulación y preparación de soluciones de este medicamento. Se recomienda el uso de guantes.

Si el concentrado o la solución para perfusión de este medicamento entra en contacto con la piel, lávese inmediatamente y abundantemente con agua y jabón. Si el concentrado o la solución para perfusión de este medicamento entra en contacto con las mucosas, lávese inmediatamente y abundantemente con 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 Hikma 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG, Docetaxel Hikma 80 mg/ 4 ml concentrado para solución para perfusión EFG, Docetaxel Hikma 160 mg/ 8 ml concentrado para solución para perfusión EFG; el cuál contiene un solo vial).

Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG, Docetaxel Hikma 80 mg/ 4 ml concentrado para solución para perfusión EFG, Docetaxel Hikma 160 mg/ 8 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 para un solo uso y debe ser utilizado inmediatamente.

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 inferior a 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.

La concentración de Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml y 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión es de 20 mg/ml.

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 de la bolsa para perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 8 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.

Los restos del medicamento, así como todos los materiales que se hayan utilizado para la reconstitución, para la dilución y para la administración, deben destruirse de acuerdo con los procedimientos hospitalarios estándares aplicables a los agentes antineoplásicos, que tienen debidamente en cuenta las leyes vigentes relacionadas con la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B–
Fervença
2705-906 Terrugem SNT,
Portugal
Tel.: +351 21 960 84 10
e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG. 89.957
Docetaxel Hikma 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG. 89.958
Docetaxel Hikma 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión EFG. 89.959

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

Diciembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

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/>)