

**Medicamento con autorización anulada**

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes con efecto conocido:

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

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 de color amarillo pálido a amarillo-parduzco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Cáncer de próstata

Docetaxel Zentiva en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

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

#### Adenocarcinoma gástrico

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

#### Cáncer de cabeza y cuello

Docetaxel Zentiva 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 sólo deber ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

#### Posología

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (ej, 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada (ver sección 4.4).

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

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es 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 una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

#### Cáncer de mama

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

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

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

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

#### Cáncer de próstata

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

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

##### *Cáncer de próstata hormonosensible metastásico*

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

#### Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (Ver también Ajustes de dosis durante el tratamiento).

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

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

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

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

##### General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

##### Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm<sup>3</sup>, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

##### En combinación con capecitabina

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

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

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

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un

nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4).

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

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

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

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

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

##### Población pediátrica

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

Docetaxel Zentiva no debe utilizarse 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 a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada.

Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

#### Método de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

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

#### Hematología

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

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

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

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

#### Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o

segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones 4.2, 4.4 Hematología, y 4.8).

### Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel. Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

### Reacciones cutáneas

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

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

### Retención de líquidos

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

### Trastornos respiratorios

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

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe



un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal, en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema nervioso

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

#### Toxicidad cardiaca

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

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ej., cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una 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).

## Otras

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, al menos durante 6 meses después de su finalización (ver sección 4.6).

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

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

#### Neutropenia comprometida

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

#### Reacciones gastrointestinales

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

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

#### Pacientes con 4 ó + ganglios

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Excipientes

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

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

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

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

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

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

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

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

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

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

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

## Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

## Lactancia

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

## Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

## Fertilidad

En estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El contenido de alcohol en este medicamento y los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del impacto potencial de la cantidad de alcohol y de los efectos adversos de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, e informarles para que no conduzcan o 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:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes (TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

- 1276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

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

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (ver sección 4.4).

#### Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel (ver secciones 4.2 y 4.4) Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicólisis.

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

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

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

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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
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%);	Estreñimiento (grave: 0,2%);	Esofagitis (grave: 0,4%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	
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 Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

*Trastornos del sistema nervioso*

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
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 Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)		
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 Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de	Letargo

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
administración	las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

*Trastornos cardiacos*

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolor abdominal superior; Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas; Onicolisis (G3/4: 1%)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
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 resistente a la castración para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
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 para TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona y TDA (estudio STAMPEDE)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3-4: 12 %) Anemia Neutropenia febril (G3-4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3-4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3-4: 1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardíacos		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%) <sup>a</sup> Cambios en las uñas (G3: 1%)	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3-4: 2%) Síntomas seudogripales (G3: 0%) Astenia (G3: 0%) Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%) Candidiasis oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3-4: 1%) Hipopotasemia (G3: 0%)

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> 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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	(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%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
		(G3/4: 0,2%)	

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

En el estudio GEICAM9805 la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

#### *Trastornos cardiacos*

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

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia 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 tenía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada, y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3%) del brazo TAC y en 645 de los 736 (87,6%) pacientes 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 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

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

En el estudio TAX316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el brazo FAC. En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4 %) en el brazo TAC y 5 pacientes (1,0 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento

mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el brazo TAC, y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX316, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de 736 pacientes (3,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,5%) en el brazo FAC.

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

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

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

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

#### *Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

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

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

#### *Complicaciones neutropénicas*

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

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

	<b>Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)</b>	<b>Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)</b>
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)



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

Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	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 cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	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 Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
del tejido conjuntivo			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4:1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%) Piresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

### Experiencia post-comercialización

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

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluyendo el linfoma no Hodgkin, asociadas con docetaxel cuando se usa en combinación con otros tratamientos anticancerosos que se sabe están asociados 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 ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

#### *Trastornos oculares*

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

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

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

#### *Trastornos cardiacos*

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

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal.

Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

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

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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) (frecuencia no conocida).

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

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

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

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

#### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

conoce la sobredosificación. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD02

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

#### Eficacia y seguridad clínica

##### Cáncer de mama

*Docetaxel Zentiva en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante*

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

Los datos de un estudio multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS  $\geq$  80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia comprometida (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC.

Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual

condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Grado 2	216	0,77	0,46-1,3
Grado 3	259	0,59	0,39-0,9
<b>Estado menopáusico</b>			
Pre-Menopáusico	285	0,64	0,40-1
Post-Menopáusico	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	valor de p
Subgrupos	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sí	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

<sup>a</sup> ER/PR-negativo o Grado 3 o tamaño del tumor  $\geq 5$  cm

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

#### *Docetaxel Zentiva en monoterapia.*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en combinación con doxorubicina*

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en combinación con trastuzumab*

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

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

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

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

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

### *Docetaxel Zentiva en combinación con capecitabina*

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); p = 0,0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

### *Cáncer de pulmón de células no pequeñas*

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

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%). El uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos no morfínicos (p < 0,01) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p = 0,06) y radioterapia (p < 0,01) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de respuesta global fue de 6,8% en los pacientes evaluables y la duración de la respuesta fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se aleatorizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky  $\geq$  70%, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22,

seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de Karnofsky. Los resultados de estos criterios de valoración dieron soporte a los resultados de los criterios primarios de valoración.

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

### Cáncer de próstata

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

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración se han estudiado en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III (TAX 327). Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS  $\geq$  60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

Variable	Docetaxel cada tres semanas	Docetaxel cada semana	Mitoxantrona cada tres semanas
Número de pacientes	335	334	337
Mediana de la supervivencia (meses)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Razón de riesgos	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valor-p+*	0,0094	0,3624	--
Número de pacientes	291	282	300
Tasa de respuesta			
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	--
Número de pacientes	153	154	157
Tasa de respuesta del 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
Tasa de respuesta al 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	--

+Stratified log rank test

\*Proporción para la significación estadística = 0,0175

\*\* PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

#### 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 interrumpido (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1.776 pacientes varones fueron asignados a los grupos de tratamiento de interés:

- cuidado estándar + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 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, 724 fueron aleatorizados a docetaxel en combinación con el cuidado estándar, 362 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 <sup>a</sup>		0,005
Supervivencia libre de fracaso <sup>b</sup>		
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 <sup>a</sup>		< 0,001

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

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

#### Estudio CHAARTED

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado al comienzo del tratamiento de 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/m<sup>2</sup> administrado al comienzo de la TDA, cada 3 semanas durante 6 ciclos
- sólo TDA

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

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

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

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>		
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 <sup>c</sup>		
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	--

<sup>a</sup>Variables de tiempo hasta el evento: test de log-rank estratificado.

\*Variables de la tasa de respuesta: test exacto de Fisher.

\* Valor-p para fines descriptivos.

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

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

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

### Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T)

(75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del brazo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

\* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima (≥ 25% de reducción del tamaño del tumor determinado



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

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

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

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

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

\*\*Test Logrank  
\*\*\*Test Chi-cuadrado

#### *Parámetros de calidad de vida*

Los pacientes tratados con TPF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud Global de forma significativa, en comparación con los tratados con PF ( $p = 0,01$ , según la escala EORTC-QLQ-C30).

#### *Parámetros de beneficio clínico*

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

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

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

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

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltajeo, utilizando fraccionamiento una vez al día ( $2 \text{ Gy}$  al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de  $70\text{-}72 \text{ Gy}$ ). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT. Todos los pacientes del brazo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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

Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo

\*test log-rank no ajustado

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

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

NA-no aplica

Población pediátrica

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

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Absorción

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

Distribución

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

## Eliminación

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

## Poblaciones especiales

### *Edad y sexo*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Retención de líquidos*

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

## Tratamiento combinado

### *Doxorubicina*

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

### *Capecitabina*

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ( $C_{\max}$  y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

### *Cisplatino*

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

### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

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

### *Prednisona y dexametasona*

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes.

### *Prednisona*

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Docetaxel se ha mostrado mutagénico *in vitro* en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K<sub>1</sub> y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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 Período de validez**

Vial sin abrir  
2 años

#### Después de la apertura del vial

Cada vial es para un único uso y debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

#### En la bolsa de perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas y el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución de perfusión de docetaxel es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa).

Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

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

Vial de 7 ml, de vidrio transparente (Clase I), con un sello de aluminio verde y un tapón expulsor flip-off de plástico de color verde, que contiene 1 ml de concentrado.

Cada envase contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

**NO UTILIZAR este medicamento (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión, en un sólo vial) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente).**

**Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.**

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

Si los viales se conservan en nevera, dejar la cantidad necesaria de envases de Docetaxel Zentiva 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 Zentiva concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml es de 20 mg/ml.**

El volumen necesario de Docetaxel Zentiva 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 bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml.

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de 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 de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 4-6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Docetaxel Zentiva se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

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

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Czech Republic

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/384/003

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

Fecha de la primera autorización: 20 Abril 2007

Fecha de la última renovación: 20 Abril 2012

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de concentrado contiene 2 ml de etanol anhidro (1,58 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 de color amarillo pálido a amarillo-parduzco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Cáncer de próstata

Docetaxel Zentiva en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

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

#### Adenocarcinoma gástrico

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

#### Cáncer de cabeza y cuello

Docetaxel Zentiva 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 sólo deber ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

#### Posología

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (ej, 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada (ver sección 4.4).

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

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es 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 una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

#### Cáncer de mama

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

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

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

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

#### Cáncer de próstata

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

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

##### *Cáncer de próstata hormonosensible metastásico*

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

#### Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (Ver también Ajustes de dosis durante el tratamiento).

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

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

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

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

##### General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

##### Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm<sup>3</sup>, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

##### En combinación con capecitabina

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

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

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

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un

nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4).

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

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

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

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

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

##### Población pediátrica

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

Docetaxel Zentiva no debe utilizarse 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 a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada.

Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

#### Método de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

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

#### Hematología

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

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

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

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

#### Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o

segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones 4.2, 4.4 Hematología, y 4.8).

### Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel. Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

### Reacciones cutáneas

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

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

### Retención de líquidos

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

### Trastornos respiratorios

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

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe

un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal, en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema nervioso

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

#### Toxicidad cardiaca

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

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ej., cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una 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).

## Otras

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, al menos durante 6 meses después de su finalización (ver sección 4.6).

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

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

#### Neutropenia comprometida

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

#### Reacciones gastrointestinales

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

#### Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

#### Pacientes con 4 ó + ganglios

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

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

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



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

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

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

### Excipientes

Este medicamento contiene un 50% de volumen de etanol anhidro (alcohol), que se corresponde con 1,58 g de etanol anhidro por vial, equivalente a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

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

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

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

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

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

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

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

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

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

## Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

## Lactancia

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

## Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

## Fertilidad

En estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El contenido de alcohol en este medicamento y los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del impacto potencial de la cantidad de alcohol y de los efectos adversos de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, e informarles para que no conduzcan o 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:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes (TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

- 1276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

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

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (ver sección 4.4).

#### Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel (ver secciones 4.2 y 4.4) Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicólisis.

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

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

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

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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
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%);	Estreñimiento (grave: 0,2%);	Esofagitis (grave: 0,4%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	
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 Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

*Trastornos del sistema nervioso*

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
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 Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)		
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 Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de	Letargo



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
administración	las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

*Trastornos cardiacos*

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolor abdominal superior; Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas; Onicolisis (G3/4: 1%)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
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 resistente a la castración para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
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 para TAXOTERE 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona y TDA (estudio STAMPEDE)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3-4: 12 %) Anemia Neutropenia febril (G3-4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3-4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3-4: 1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (≥G3: 2%) <sup>a</sup> Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardíacos		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%) <sup>a</sup> Cambios en las uñas (G3: 1%)	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3-4: 2%) Síntomas seudogripales (G3: 0%) Astenia (G3: 0%) Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%) Candidiasis oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3-4: 1%) Hipopotasemia (G3: 0%)

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> 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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	(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%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
		(G3/4: 0,2%)	

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

En el estudio GEICAM9805 la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

#### *Trastornos cardiacos*

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

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia 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 tenía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada, y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3%) del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes (87,6%) del brazo FAC.

Al final del 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 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

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

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

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

mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el brazo TAC, y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX316, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de 736 pacientes (3,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,5%) en el brazo FAC.

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

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

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

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

#### *Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

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

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

#### *Complicaciones neutropénicas*

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

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

	<b>Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)</b>	<b>Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)</b>
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)

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

Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 17,2% y el 13,5% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utilizó G-CSF como profilaxis

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

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



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
de administración	Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	(G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

### Experiencia post-comercialización

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

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluyendo el linfoma no Hodgkin, asociadas con docetaxel cuando se usa en combinación con otros tratamientos anticancerosos que se sabe están asociados 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 ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

#### *Trastornos oculares*

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

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

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

#### *Trastornos cardiacos*

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

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distress respiratorio y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio,

algunas veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal.

Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

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

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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) (frecuencia no conocida).

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

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

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

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

#### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD02

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

#### Seguridad y eficacia clínica

##### Cáncer de mama

*Docetaxel Zentiva en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante*

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

Los datos de un estudio multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS  $\geq$  80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia comprometida (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC.

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

(SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p =	Razón de riesgos*	IC 95%	p =
<b>N° de ganglios positivos</b>							
Total	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4 ó +	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,97	0,67-1,12	0,2746

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

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de Docetaxel Zentiva para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1060 pacientes para recibir bien Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC con 559 pacientes), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St. Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel Zentiva fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber aleatorizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo a la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

Se realizó un análisis primario y un análisis actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento de más de 5 años (tiempo de seguimiento mediano de 77 meses). El análisis actualizado se realizó cuando todos los pacientes llegaron a su visita de

seguimiento de los 10 años (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) (a menos que tuvieran un acontecimiento de SLE o salieran del seguimiento anteriormente). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

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

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

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

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

Post-Menopáusico	254	0,72	0,47-1,12
------------------	-----	------	-----------

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Razón de riesgos (TAC/FAC) (95% CI)	valor de p
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sí	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en monoterapia.*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en combinación con doxorubicina*

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en combinación con trastuzumab*

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



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

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

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

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

### *Docetaxel Zentiva en combinación con capecitabina*

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); p = 0,0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

### *Cáncer de pulmón de células no pequeñas*

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

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%). El uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos no morfínicos (p < 0,01) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p = 0,06) y radioterapia (p < 0,01) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de respuesta global fue de 6,8% en los pacientes evaluables y la duración de la respuesta fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se aleatorizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky  $\geq$  70%, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22,

seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de Karnofsky. Los resultados de estos criterios de valoración dieron soporte a los resultados de los criterios primarios de valoración.

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

### Cáncer de próstata

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

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración se han estudiado en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III (TAX 327). Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS  $\geq$  60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

Variable	Docetaxel cada tres semanas	Docetaxel cada semana	Mitoxantrona cada tres semanas
Número de pacientes	335	334	337
Mediana de la supervivencia (meses)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Razón de riesgos	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valor-p+*	0,0094	0,3624	--
Número de pacientes	291	282	300
Tasa de respuesta 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	--
Número de pacientes	153	154	157
Tasa de respuesta del 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
Tasa de respuesta al 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	--

+Stratified log rank test

\*Proporción para la significación estadística = 0,0175

\*\* PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

#### 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 interrumpido (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1.776 pacientes varones fueron asignados a los grupos de tratamiento de interés:

- cuidado estándar + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 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, 724 fueron aleatorizados a docetaxel en combinación con el cuidado estándar, 362 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 <sup>a</sup>		0,005
Supervivencia libre de fracaso <sup>b</sup>		
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 <sup>a</sup>		< 0,001

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

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

#### Estudio CHAARTED

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado al comienzo del tratamiento de 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/m<sup>2</sup> administrado al comienzo de la TDA, cada 3 semanas durante 6 ciclos
- sólo TDA

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

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

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

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>		
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 <sup>c</sup>		
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	--

<sup>a</sup>Variables de tiempo hasta el evento: test de log-rank estratificado.

\*Variables de la tasa de respuesta: test exacto de Fisher.

\* Valor-p para fines descriptivos.

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

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

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

### Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T)

(75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del brazo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

\* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima (≥ 25% de reducción del tamaño del tumor determinado

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

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

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

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

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

\*\*Test Logrank  
\*\*\*Test Chi-cuadrado

#### *Parámetros de calidad de vida*

Los pacientes tratados con TPF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud Global de forma significativa, en comparación con los tratados con PF ( $p = 0,01$ , según la escala EORTC-QLQ-C30).

#### *Parámetros de beneficio clínico*

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

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

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

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

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltajeo, utilizando fraccionamiento una vez al día ( $2 \text{ Gy}$  al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de  $70\text{-}72 \text{ Gy}$ ). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT. Todos los pacientes del brazo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:



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

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

Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo

\*test log-rank no ajustado

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

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

NA-no aplica

Población pediátrica

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

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Absorción

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

Distribución

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

## Eliminación

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

## Poblaciones especiales

### *Edad y sexo*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Retención de líquidos*

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

## Tratamiento combinado

### *Doxorubicina*

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

### *Capecitabina*

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

### *Cisplatino*

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

### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

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

### *Prednisona y dexametasona*

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes.

### *Prednisona*

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Docetaxel se ha mostrado mutagénico *in vitro* en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K<sub>1</sub> y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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 Período de validez**

Vial sin abrir  
3 años

#### Después de la apertura del vial

Cada vial es para un único uso y debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

#### En la bolsa de perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas y el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución de perfusión es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa).

Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

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

Vial de 7 ml, de vidrio transparente (Clase I), con un sello de aluminio morado y un tapón expulsor flip-off de plástico de color magenta, que contiene 4 ml de concentrado.

Cada envase contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

**NO UTILIZAR este medicamento (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión, en un sólo vial) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente).**

**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.**

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

Si los viales se conservan en nevera, dejar la cantidad necesaria de envases de Docetaxel Zentiva 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 Zentiva concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aseptica la cantidad necesaria de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml es de 20 mg/ml.**

El volumen necesario de Docetaxel Zentiva 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 bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml.

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de 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 de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 4-6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Docetaxel Zentiva se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

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

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, República Checa

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/384/004

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

Fecha de la primera autorización: 20 Abril 2007

Fecha de la última renovación: 20 Abril 2012

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial 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 de color amarillo pálido a amarillo-parduzco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Cáncer de próstata

Docetaxel Zentiva en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

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

#### Adenocarcinoma gástrico

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

#### Cáncer de cabeza y cuello

Docetaxel Zentiva 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 sólo deber ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa (ver sección 6.6).

#### Posología

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (ej, 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada (ver sección 4.4).

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

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es 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 una perfusión durante 1 hora cada tres semanas.

#### Cáncer de mama

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

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

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

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

#### Cáncer de próstata

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

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

##### *Cáncer de próstata hormonosensible metastásico*

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

#### Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (Ver también Ajustes de dosis durante el tratamiento).

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los estudios TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del brazo que recibían docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)



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

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

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

##### General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>.

En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

##### Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

##### En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm<sup>3</sup>, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m<sup>2</sup> en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

##### En combinación con capecitabina

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

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

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

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un

nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4).

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

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

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

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

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup> (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

##### Población pediátrica

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

Docetaxel Zentiva no debe utilizarse 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 a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada.

Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

#### Método de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

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

#### Hematología

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

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

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

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

#### Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o

segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones 4.2, 4.4 Hematología, y 4.8).

### Reacciones de hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel. Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

### Reacciones cutáneas

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

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

### Retención de líquidos

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

### Trastornos respiratorios

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

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo

sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m<sup>2</sup> y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

En el ensayo clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema nervioso

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

#### Toxicidad cardíaca

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

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación cardíaca basal. La función cardíaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ej., cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una 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).

## Otras

Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, al menos durante 6 meses después de su finalización (ver sección 4.6).

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

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

#### Neutropenia comprometida

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

#### Reacciones gastrointestinales

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

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

#### Pacientes con 4 ó + ganglios

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Excipientes

Este medicamento contiene un 50% de volumen de etanol anhidro(alcohol), que se corresponde con 3,16 g de etanol anhidro por vial, equivalente a 80 ml de cerveza o 33 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

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

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

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

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

En caso de combinación con inhibidores del CYP3A4, podría aumentar la aparición de reacciones adversas de docetaxel, como resultado de una reducción del metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se debe garantizar una estrecha vigilancia clínica y podría ser adecuado un ajuste de la dosis de docetaxel durante el tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

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

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

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

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

## Embarazo

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, el docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, el docetaxel no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que esté claramente indicado.

Las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con docetaxel deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas y, si ello ocurriera, deben informar inmediatamente al médico que las trata.

## Lactancia

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

## Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

## Fertilidad

En estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

Por tanto, se recomienda a los hombres en tratamiento con docetaxel que no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informen sobre la conservación del esperma antes del tratamiento.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El contenido de alcohol en este medicamento y los posibles efectos adversos pueden alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del impacto potencial de la cantidad de alcohol y de los efectos adversos de este medicamento sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, e informarles para que no conduzcan o 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:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes (TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).



- 1276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

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

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave ( $< 500$  células/mm<sup>3</sup>) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (ver sección 4.4).

#### Trastornos del sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). Los signos neurosensoriales de leves a moderados se caracterizan por parestesia, disestesia o dolor con sensación de quemazón. Los signos neuromotores se caracterizan, primordialmente, por debilidad.

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y pies (incluido el síndrome mano-pie grave), aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de docetaxel. Menos frecuentemente, se observaron síntomas graves, como erupciones seguidas de descamación que raramente ocasionaron la interrupción o suspensión del tratamiento con docetaxel (ver secciones 4.2 y 4.4) Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicolisis.

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

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

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

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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
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%);	Estreñimiento (grave: 0,2%);	Esofagitis (grave: 0,4%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	
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 Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

*Trastornos del sistema nervioso*

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
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 Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)		
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 Zentiva 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Fallo cardíaco
Trastornos vasculares	Linfedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de	Letargo

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
administración	las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

*Trastornos cardiacos*

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; Cefalea (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%); Tos (G3/4: < 1%); Epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%); Diarrea (G3/4: 14%); Náuseas (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolor abdominal superior; Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Rash eritematoso (G3/4: < 1%); Decoloración de las uñas; Onicolisis (G3/4: 1%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
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 resistente a la castración para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardíacos		Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%)	

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



<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
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%) <sup>a</sup> Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardíacos		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%) <sup>a</sup> Cambios en las uñas (G3: 1%)	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3-4: 2%) Síntomas seudogripales (G3: 0%) Astenia (G3: 0%) Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%) Candidiasis oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3-4: 1%) Hipopotasemia (G3: 0%)

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> 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

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
	(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%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
		(G3/4: 0,2%)	

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

En el estudio GEICAM9805 la neuropatía sensorial periférica que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba en 3 pacientes (0,6%) en el brazo TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

#### *Trastornos cardiacos*

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

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6 %) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia 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 tenía ICC en el brazo TAC y 1 paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada, y se observó que la ICC continuaba en 1 paciente (0,2%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes (92,3%) del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes (87,6%) del brazo FAC.

Al final del 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 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

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

En el estudio TAX316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el brazo FAC. En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4 %) en el brazo TAC y 5 pacientes (1,0 %) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento

mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el brazo TAC, y en 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC.

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

En el estudio TAX316, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue observado en 119 de 744 pacientes (16,0%) en el brazo TAC y en 23 de 736 pacientes (3,1%) en el brazo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), el edema periférico continuaba en 19 pacientes (2,6%) en el brazo TAC y en 4 pacientes (0,5%) en el brazo FAC.

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

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

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

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

#### *Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

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

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

#### *Complicaciones neutropénicas*

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

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

	<b>Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)</b>	<b>Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)</b>
Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)

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

Tabla de las reacciones adversas en adenocarcinoma gástrico para Docetaxel Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	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 cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	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 Zentiva 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX324)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y	Letargo (G3/4: 4,0%)		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
alteraciones en el lugar de administración	Piresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

### Experiencia post-comercialización

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

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluyendo el linfoma no Hodgkin, asociadas con docetaxel cuando se usa en combinación con otros tratamientos anticancerosos que se sabe están asociados 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 ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia no conocida) con docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad a paclitaxel.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

#### *Trastornos oculares*

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

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

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

#### *Trastornos cardiacos*

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

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distress respiratorio y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intesticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio, algunas



veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal.

Se han comunicado casos raros de obstrucción del íleo y de obstrucción intestinal.

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

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

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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) (frecuencia no conocida).

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

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

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

Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

#### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD02

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

#### Eficacia y seguridad clínica

##### Cáncer de mama

*Docetaxel Zentiva en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante*

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

Los datos de un estudio multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS  $\geq$  80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4ó+), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia comprometida (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC.

Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un

evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

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

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

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

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

Se realizó un análisis primario y un análisis actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento de más de 5 años (tiempo de seguimiento mediano de 77

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

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

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

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

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

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

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

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

Pre-Menopáusico	285	0,64	0,40-1
Post-Menopáusico	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC (n=539)	FAC (n=521)	Razón de riesgos (TAC/FAC) (95% CI)	valor de p
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup>				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Sí	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en monoterapia.*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en combinación con doxorubicina*

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

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

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

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

#### *Docetaxel Zentiva en combinación con trastuzumab*

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

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

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

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

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

### *Docetaxel Zentiva en combinación con capecitabina*

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); p = 0,0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

### *Cáncer de pulmón de células no pequeñas*

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

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%). El uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos no morfínicos (p < 0,01) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p = 0,06) y radioterapia (p < 0,01) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de respuesta global fue de 6,8% en los pacientes evaluables y la duración de la respuesta fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se aleatorizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky ≥ 70%, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22,

seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de Karnofsky. Los resultados de estos criterios de valoración dieron soporte a los resultados de los criterios primarios de valoración.

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

### Cáncer de próstata

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

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración se han estudiado en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III (TAX 327). Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS  $\geq$  60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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



Variable	Docetaxel cada tres semanas	Docetaxel cada semana	Mitoxantrona cada tres semanas
Número de pacientes	335	334	337
Mediana de la supervivencia (meses)	18,9	17,4	16,5
IC 95%	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Razón de riesgos	0,761	0,912	--
IC 95%	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
valor-p+*	0,0094	0,3624	--
Número de pacientes	291	282	300
Tasa de respuesta			
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	--
Número de pacientes	153	154	157
Tasa de respuesta del 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
Tasa de respuesta al 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	--

+Stratified log rank test

\*Proporción para la significación estadística = 0,0175

\*\* PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

#### 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 interrumpido (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1.776 pacientes varones fueron asignados a los grupos de tratamiento de interés:

- cuidado estándar + docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, 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, 724 fueron aleatorizados a docetaxel en combinación con el cuidado estándar, 362 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 <sup>a</sup>		0,005
Supervivencia libre de fracaso <sup>b</sup>		
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 <sup>a</sup>		< 0,001

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

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

#### Estudio CHAARTED

Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado al comienzo del tratamiento de 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/m<sup>2</sup> administrado al comienzo de la TDA, cada 3 semanas durante 6 ciclos
- sólo TDA

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

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

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

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de 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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>		
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 <sup>c</sup>		
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	--

<sup>a</sup>Variables de tiempo hasta el evento: test de log-rank estratificado.

\*Variables de la tasa de respuesta: test exacto de Fisher.

\* Valor-p para fines descriptivos.

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

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

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

### Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T)

(75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del brazo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

\* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima (≥ 25% de reducción del tamaño del tumor determinado

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

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

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

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

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

\*\*Test Logrank  
\*\*\*Test Chi-cuadrado

#### *Parámetros de calidad de vida*

Los pacientes tratados con TPF desarrollaron un menor deterioro de su estado de salud Global de forma significativa, en comparación con los tratados con PF ( $p = 0,01$ , según la escala EORTC-QLQ-C30).

#### *Parámetros de beneficio clínico*

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

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

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

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

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día ( $2 \text{ Gy}$  al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de  $70\text{-}72 \text{ Gy}$ ). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT. Todos los pacientes del brazo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank,  $p = 0,0058$ ) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank  $p = 0,004$ . Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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

Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + cisplatino + 5-fluorouracilo

\*test log-rank no ajustado

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

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

NA-no aplica

Población pediátrica

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

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Absorción

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

Distribución

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

## Eliminación

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

## Poblaciones especiales

### *Edad y sexo*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Retención de líquidos*

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

## Tratamiento combinado

### *Doxorubicina*

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

### *Capecitabina*

El estudio en fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ( $C_{\max}$  y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

### *Cisplatino*

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

### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

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

### *Prednisona y dexametasona*

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes.

### *Prednisona*

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.



Docetaxel se ha mostrado mutagénico *in vitro* en el test de micronúcleo y en el de aberración cromosómica sobre células CHO-K<sub>1</sub> y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

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 Período de validez

Vial sin abrir  
3 años

#### Después de la apertura del vial

Cada vial es para un único uso y debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

#### En la bolsa de perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas y el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución de perfusión es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa).

Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.  
Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de 15 ml, de vidrio transparente (Clase I), con un sello de aluminio azul y un tapón expulsor flip-off de plástico de color azul, que contiene 8 ml de concentrado.

Cada envase contiene un vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

**NO UTILIZAR este medicamento (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión, en un sólo vial) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente).**

**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.**

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

Si los viales se conservan en nevera, dejar la cantidad necesaria de envases de Docetaxel Zentiva 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 Zentiva concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml es de 20 mg/ml.**

El volumen necesario de Docetaxel Zentiva 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 bien una solución para inyección de glucosa al 5% o de cloruro sódico de 9 mg/ml.

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de líquido de perfusión, con el fin de 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 de perfusión debe ser utilizada dentro de un periodo de 4-6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Docetaxel Zentiva se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

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

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

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10, República Checa

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/384/005

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

Fecha de la primera autorización: 20 Abril 2007

Fecha de la última renovación: 20 Abril 2012

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA IMPORTACIÓN Y LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

### PSUR

La presentación del ciclo de PSUR de Docetaxel Zentiva seguirá el del producto al que hace referencia cruzada, TAXOTERE, hasta que se especifique lo contrario.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- Se debe presentar un PGR actualizado en 31 octubre 2019.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

No procede

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE EXTERIOR/ Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión  
docetaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel en forma de trihidrato.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro (para mayor información consultar el prospecto) y ácido cítrico.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Solución para perfusión lista para su uso.**

**ADVERTENCIA:** Extraer del vial la cantidad necesaria de este concentrado de docetaxel (**20 mg/ml**) y añadirla directamente a la solución de perfusión. Ver instrucciones adjuntas para su uso

Vial de un sólo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.



**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

CITOTÓXICO

Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes citotóxicos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Caducidad en la bolsa de perfusión: ver el prospecto.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar convenientemente el contenido no utilizado de acuerdo a la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
República Checa

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/384/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No aplicable

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL/ Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado estéril  
docetaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

Contiene etanol anhidro (ver prospecto)

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE EXTERIOR/ Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión  
docetaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel en forma de trihidrato.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro (para mayor información consultar el prospecto) y ácido cítrico.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Solución para perfusión lista para su uso.**

**ADVERTENCIA:** Extraer del vial la cantidad necesaria de este concentrado de docetaxel (**20 mg/ml**) y añadirla directamente a la solución de perfusión. Ver instrucciones adjuntas para su uso

Vial de un sólo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO****CITOTÓXICO**

Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes citotóxicos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Caducidad en la bolsa de perfusión: ver el prospecto.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar convenientemente el contenido no utilizado de acuerdo a la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
República Checa

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/384/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No aplicable

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL/ Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado estéril  
docetaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

Contiene etanol anhidro (ver prospecto)

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE EXTERIOR/ Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión  
docetaxel

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel en forma de trihidrato.

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro (para mayor información consultar el prospecto) y ácido cítrico.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión  
1 vial

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

**Solución para perfusión lista para su uso.**

**ADVERTENCIA:** Extraer del vial la cantidad necesaria de este concentrado de docetaxel (**20 mg/ml**) y añadirla directamente a la solución de perfusión. Ver instrucciones adjuntas para su uso

Vial de un sólo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.



**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

CITOTÓXICO

Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes citotóxicos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Caducidad en la bolsa de perfusión: ver el prospecto.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Desechar convenientemente el contenido no utilizado de acuerdo a la normativa local.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
República Checa

**12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/384/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplicable

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No aplicable

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL/ Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado estéril  
docetaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

Contiene etanol anhidro (ver prospecto)

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**Prospecto: información para el usuario**  
**Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión**  
docetaxel

---

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Docetaxel Zentiva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Zentiva
3. Cómo usar Docetaxel Zentiva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Zentiva
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Docetaxel Zentiva y para qué se utiliza**

El nombre de este medicamento es Docetaxel Zentiva. Su denominación común es docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo. Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docetaxel Zentiva ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Zentiva puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, Docetaxel Zentiva se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Zentiva puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Zentiva**

**No se le debe administrar Docetaxel Zentiva:**

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Zentiva (incluidos en la sección 6).
- si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad hepática grave.

## Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Zentiva, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir Docetaxel Zentiva. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tienen problemas de corazón.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

Su médico le recomendará tomar premedicación, consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de Docetaxel Zentiva y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Zentiva, en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, usted puede recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

Se han notificado problemas graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con TAXOTERE:

- Los síntomas del SJS/NET pueden incluir ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular.
- Los síntomas de PEGA pueden incluir una erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

Si desarrolla reacciones cutáneas graves o cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente, contacte inmediatamente con su médico o profesional sanitario.

Docetaxel Zentiva contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol, epilepsia o trastornos del hígado. Vea también a continuación la sección “Docetaxel Zentiva contiene etanol (alcohol)”.

## Uso de Docetaxel Zentiva con otros medicamentos

Por favor, diga a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que Docetaxel Zentiva o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

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

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Zentiva NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que Docetaxel Zentiva puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

Docetaxel Zentiva no debe utilizarse durante la lactancia.

Si es usted un hombre en tratamiento con Docetaxel Zentiva, se le recomienda no tener un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

## **Conducción y uso de máquinas**

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

## **Docetaxel Zentiva contiene etanol (alcohol)**

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

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

El contenido de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (parte del sistema nervioso que incluye el cerebro y la médula espinal).

## **3. Cómo usar Docetaxel Zentiva**

Docetaxel Zentiva le será administrado por un profesional sanitario.

### **Dosis habitual**

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m<sup>2</sup>) y determinará la dosis que debe usted recibir.

### **Forma y vía de administración**

Docetaxel Zentiva se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

## Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel Zentiva. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Docetaxel Zentiva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Zentiva, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Zentiva puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sofocos, reacciones en la piel, picores,
- opresión en el tórax, dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

Si tuvo una reacción alérgica a paclitaxel, también puede experimentar una reacción alérgica a docetaxel que puede ser más grave.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Zentiva puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

**Muy frecuente** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso



- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente). En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso
- infección del tracto respiratorio superior.

**Frecuente** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad)
- aumento de los niveles de azúcar en sangre (diabetes)
- disminución del potasio, calcio y/o fosfato en su sangre.

**Poco frecuente** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- formación de coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación del colon, intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida); perforación intestinal.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar)
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución de sodio y/o magnesio en su sangre (trastornos en el equilibrio electrolítico)

- arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos
- síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular
- pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Conservación de Docetaxel Zentiva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Utilice el vial inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas.

El medicamento debe utilizarse de forma inmediata una vez que se ha añadido a la bolsa de perfusión. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

La estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### 6. Contenido del envase e información adicional

### **Qué contiene Docetaxel Zentiva**

- El principio activo es docetaxel (como trihidrato). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80, etanol anhidro (ver sección 2) y ácido cítrico.

### **Aspecto de Docetaxel Zentiva y contenido del envase**

Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión es una solución entre amarillo y amarillo-pardo.

El concentrado se proporciona en un vial de 7 ml de cristal transparente e incoloro, con un sello de aluminio verde y un tapón de plástico flip-off de color verde.

Cada envase contiene un vial de 1 ml de concentrado (20 mg de docetaxel).

### **Titular de la autorización de comercialización**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
República Checa

### **Responsable(s) de la fabricación**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

### **Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

### **Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

### **Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

### **Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203

PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

---

*Es importante que lea cuidadosamente el contenido de esta guía antes de preparar la solución para perfusión de Docetaxel Zentiva.*

### Recomendaciones para la manipulación segura

Docetaxel es un agente antineoplásico y, como en el resto de los compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipulen y se preparen las soluciones de Docetaxel Zentiva. Se recomienda utilizar guantes.

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

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

**NO UTILIZAR este medicamento (Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión, en un sólo vial) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente).**

**Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.**

- Cada vial es para un único uso y debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 vial de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 7 ml de docetaxel concentrado para solución.
- Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel Zentiva 20 mg/1 ml es de 20 mg/ml.**

- Después, inyectarlo de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga bien una solución para perfusión de glucosa al 5% o 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, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento rotatorio.
- Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas y el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución de perfusión de docetaxel es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa). Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.
- La solución de perfusión de docetaxel está sobresaturada, por tanto puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no se debe utilizar y debe desecharse.
- Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Docetaxel Zentiva se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Medicamento con autorización anulada

**Prospecto: información para el usuario**  
**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión**  
docetaxel

---

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Docetaxel Zentiva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Zentiva
3. Cómo usar Docetaxel Zentiva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Zentiva
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Docetaxel Zentiva y para qué se utiliza**

El nombre de este medicamento es Docetaxel Zentiva. Su denominación común es docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo. Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docetaxel Zentiva ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Zentiva puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, Docetaxel Zentiva se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Zentiva puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Zentiva**

**No se le debe administrar Docetaxel Zentiva:**

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Zentiva (incluidos en la sección 6).
- si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad hepática grave.

## Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Zentiva, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir Docetaxel Zentiva. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tienen problemas de corazón.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

Su médico le recomendará tomar premedicación, consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de Docetaxel Zentiva y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Zentiva, en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, usted puede recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

Se han notificado problemas graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con TAXOTERE:

- Los síntomas del SJS/NET pueden incluir ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular.
- Los síntomas de PEGA pueden incluir una erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

Si desarrolla reacciones cutáneas graves o cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente, contacte inmediatamente con su médico o profesional sanitario.

Docetaxel Zentiva contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol, epilepsia o trastornos del hígado. Vea también a continuación la sección “Docetaxel Zentiva contiene etanol (alcohol)”.

## Uso de Docetaxel Zentiva con otros medicamentos

Por favor, diga a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que Docetaxel Zentiva o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

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



## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Zentiva NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que Docetaxel Zentiva puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

Docetaxel Zentiva no debe utilizarse durante la lactancia.

Si es usted un hombre en tratamiento con Docetaxel Zentiva, se le recomienda no tener un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

## **Conducción y uso de máquinas**

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

## **Docetaxel Zentiva contiene etanol (alcohol)**

Este medicamento contiene un 50% de volumen de etanol anhidro (alcohol), que se corresponde con 1,58 g de etanol anhidro por vial, lo que equivale a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

El contenido de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (parte del sistema nervioso que incluye el cerebro y la médula espinal).

## **3. Cómo usar Docetaxel Zentiva**

Docetaxel Zentiva le será administrado por un profesional sanitario.

### **Dosis habitual**

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m<sup>2</sup>) y determinará la dosis que debe usted recibir.

### **Forma y vía de administración**

Docetaxel Zentiva se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

## Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel Zentiva. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Docetaxel Zentiva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Zentiva, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Zentiva puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sofocos, reacciones en la piel, picores,
- opresión en el tórax, dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

Si tuvo una reacción alérgica a paclitaxel, también puede experimentar una reacción alérgica a docetaxel que puede ser más grave.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Zentiva puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

**Muy frecuente** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso

- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente). En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso
- infección del tracto respiratorio superior.

**Frecuente** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad)
- aumento de los niveles de azúcar en sangre (diabetes)
- disminución del potasio, calcio y/o fosfato en su sangre.

**Poco frecuente** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- formación de coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación del colon, intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida); perforación intestinal.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar)
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución de sodio y/o magnesio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico)

- arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos
- síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular
- pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Docetaxel Zentiva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Utilice el vial inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas.

El medicamento debe utilizarse de forma inmediata una vez que se ha añadido a la bolsa de perfusión. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

La estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Qué contiene Docetaxel Zentiva

- El principio activo es docetaxel (como trihidrato). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80, etanol anhidro (ver sección 2) y ácido cítrico.

### **Aspecto de Docetaxel Zentiva y contenido del envase**

Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión es una solución entre amarillo y amarillo-pardo.

El concentrado se proporciona en un vial de 7 ml de cristal transparente e incoloro, con un sello de aluminio morado y un tapón de plástico flip-off de color magenta.

Cada envase contiene un vial de 4 ml de concentrado (80 mg de docetaxel).

### **Titular de la autorización de comercialización**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
República Checa

### **Responsable(s) de la fabricación**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

### **Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

### **Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

### **Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

### **Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

---

*Es importante que lea cuidadosamente el contenido de esta guía antes de preparar la solución para perfusión de Docetaxel Zentiva.*

### Recomendaciones para la manipulación segura

Docetaxel es un agente antineoplásico y, como en el resto de los compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipulen y se preparen las soluciones de Docetaxel Zentiva. Se recomienda utilizar guantes.

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

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

**NO UTILIZAR este medicamento (Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión, en un sólo vial) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente).**

**Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.**

- Cada vial es para un único uso y debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 vial de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 7 ml de docetaxel concentrado para solución.
- Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel Zentiva 80 mg/4 ml es de 20 mg/ml.**

- Después, inyectarlo de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga bien una solución para perfusión de glucosa al 5% o 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, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento rotatorio.
- Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas y el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución de perfusión de docetaxel es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa). Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

- Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Docetaxel Zentiva se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Medicamento con autorización anulada



**Prospecto: información para el usuario**  
**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión**  
docetaxel

---

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Docetaxel Zentiva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Zentiva
3. Cómo usar Docetaxel Zentiva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Zentiva
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Docetaxel Zentiva y para qué se utiliza**

El nombre de este medicamento es Docetaxel Zentiva. Su denominación común es docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo. Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docetaxel Zentiva ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Zentiva puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, Docetaxel Zentiva se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Zentiva puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, Docetaxel Zentiva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

**2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Zentiva**

**No se le debe administrar Docetaxel Zentiva:**

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Zentiva (incluidos en la sección 6).
- si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad hepática grave.

## Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Zentiva, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir Docetaxel Zentiva. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tienen problemas de corazón.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

Su médico le recomendará tomar premedicación, consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de Docetaxel Zentiva y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Zentiva, en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, usted puede recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

Se han notificado problemas graves de la piel como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con TAXOTERE:

- Los síntomas del SJS/NET pueden incluir ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular.
- Los síntomas de PEGA pueden incluir una erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

Si desarrolla reacciones cutáneas graves o cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente, contacte inmediatamente con su médico o profesional sanitario.

Docetaxel Zentiva contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol, epilepsia o trastornos del hígado. Vea también a continuación la sección “Docetaxel Zentiva contiene etanol (alcohol)”.

## Uso de Docetaxel Zentiva con otros medicamentos

Por favor, diga a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que Docetaxel Zentiva o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

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

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Zentiva NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia, ya que Docetaxel Zentiva puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

Docetaxel Zentiva no debe utilizarse durante la lactancia.

Si es usted un hombre en tratamiento con Docetaxel Zentiva, se le recomienda no tener un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

## **Conducción y uso de máquinas**

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

## **Docetaxel Zentiva contiene etanol (alcohol)**

Este medicamento contiene un 50% de volumen de etanol anhidro (alcohol), que se corresponde con 3,16 g de etanol anhidro por vial, lo que equivale a 80 ml de cerveza o 33 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

El contenido de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (parte del sistema nervioso que incluye el cerebro y la médula espinal).

## **3. Cómo usar Docetaxel Zentiva**

Docetaxel Zentiva le será administrado por un profesional sanitario.

### **Dosis habitual**

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m<sup>2</sup>) y determinará la dosis que debe usted recibir.

### **Forma y vía de administración**

Docetaxel Zentiva se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

## Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel Zentiva. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Docetaxel Zentiva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Zentiva, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Zentiva puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sofocos, reacciones en la piel, picores,
- opresión en el tórax, dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

Si tuvo una reacción alérgica a paclitaxel, también puede experimentar una reacción alérgica a docetaxel que puede ser más grave.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Zentiva puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

**Muy frecuente** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso

- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente). En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso
- infección del tracto respiratorio superior.

**Frecuente** ((pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad)
- aumento de los niveles de azúcar en sangre (diabetes)
- disminución del potasio, calcio y/o fosfato en su sangre.

**Poco frecuente** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- formación de coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- inflamación del colon, intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida); perforación intestinal.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar)
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución de sodio y/o magnesio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico)

- arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos
- síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de su piel (incluidos los labios, ojos, boca, nariz, genitales, manos o pies) con o sin erupción. También puede tener síntomas similares a los de la gripe al mismo tiempo, como fiebre, escalofríos o dolor muscular
- pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (erupción roja, escamosa y generalizada con bultos debajo de la piel inflamada (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas de fiebre.

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Conservación de Docetaxel Zentiva

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Utilice el vial inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas.

El medicamento debe utilizarse de forma inmediata una vez que se ha añadido a la bolsa de perfusión. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 6 horas por debajo de 25°C, incluyendo la hora de perfusión al paciente.

La estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### 6. Contenido del envase e información adicional

### **Qué contiene Docetaxel Zentiva**

- El principio activo es docetaxel (como trihidrato). Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80, etanol anhidro (ver sección 2) y ácido cítrico.

### **Aspecto de Docetaxel Zentiva y contenido del envase**

Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión es una solución entre amarillo y amarillo-pardo.

El concentrado se proporciona en un vial de 15 ml de cristal transparente e incoloro, con un sello de aluminio azul y un tapón de plástico flip-off de color azul.

Cada envase contiene un vial de 8 ml de concentrado (160 mg de docetaxel).

### **Titular de la autorización de comercialización**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
República Checa

### **Responsable de la fabricación**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

### **България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

### **Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

### **Danmark**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

### **Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

### **Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308

### **Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

### **Magyarország**

Zentiva, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

### **Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

### **Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

### **Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203

PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
+39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

S.C. ZENTIVA S.A.  
Tel: +40 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.



Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

---

*Es importante que lea cuidadosamente el contenido de esta guía antes de preparar la solución para perfusión de Docetaxel Zentiva.*

### Recomendaciones para la manipulación segura

Docetaxel es un agente antineoplásico y, como en el resto de los compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipulen y se preparen las soluciones de Docetaxel Zentiva. Se recomienda utilizar guantes.

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

### Preparación para la administración intravenosa

#### Preparación de la solución de perfusión

**NO UTILIZAR este medicamento (Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión, en un sólo vial) con otros medicamentos que contengan docetaxel en 2 viales (concentrado y disolvente).**

**Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión NO requiere una dilución previa con un disolvente y está lista para ser añadida a la solución de perfusión.**

- Cada vial es para un único uso y debe ser utilizado inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos de tiempo y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Es posible que sea necesario utilizar más de 1 vial de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida por el paciente. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 7 ml de docetaxel concentrado para solución.
- Extraer de forma aséptica la cantidad necesaria de Docetaxel Zentiva concentrado para solución para perfusión utilizando una jeringa calibrada con una aguja 21G.

**La concentración de docetaxel en el vial de Docetaxel Zentiva 160 mg/8 ml es de 20 mg/ml.**

- Después, inyectarlo de una sola vez (con una única inyección) en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml, que contenga bien una solución para perfusión de glucosa al 5% o 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, con el fin de no sobrepasar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento rotatorio.
- Desde un punto de vista microbiológico, se debe reconstituir/diluir en condiciones asépticas controladas y el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los periodos y condiciones de conservación son responsabilidad del usuario. Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución de perfusión de docetaxel es estable durante 6 horas si se almacena por debajo de 25°C. Debe utilizarse dentro de este periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa). Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 y 8°C en bolsas que no son de PVC.

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

- Como todos los productos de administración parenteral, la solución de perfusión de Docetaxel Zentiva se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

#### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Medicamento con autorización anulada