

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

*Medicamento con autorización anulada*

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial unidosis de Docetaxel Teva Pharma concentrado contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).  
Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de concentrado contiene un 25,1% (p/p) de etanol anhidro.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

El concentrado es una solución viscosa transparente, entre amarillo y amarillo-pardo.

El disolvente es una solución incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

Docetaxel Teva Pharma 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.

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Dosis recomendada

Para el cáncer de mama y de pulmón no microcítico, 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 reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

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

#### Cáncer de mama

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la dosis recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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

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).

#### 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.

##### 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.

#### 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.

#### Población pediátrica

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

Docetaxel Teva Pharma no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de próstata.

#### 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las contraindicaciones de otros fármacos 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  $\geq$  a 1.500 células/mm<sup>3</sup> (ver sección 4.2).

En caso de neutropenia grave ( $<500$  células/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días) durante un ciclo 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 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.

#### 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).

#### 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  $100 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  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 estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema Nervioso

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

#### Toxicidad cardiaca

Se ha descrito fallo 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.

#### 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).

#### Otras

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

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

##### Insuficiencia 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).

#### Leucemia

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

#### Pacientes con 4 ó + nódulos

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

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

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.

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.

Se han notificado casos clínicos que se correspondieron con un aumento de la toxicidad de docetaxel cuando se combinó con ritonavir. El mecanismo de esta interacción es una inhibición del CYP3A4, la principal isoenzima implicada en el metabolismo de docetaxel por ritonavir. Basándose en la extrapolación de un estudio farmacocinético en 7 pacientes con ketoconazol, se considera una reducción de la dosis de docetaxel del 50% si los pacientes requieren una coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4 tal como los antifúngicos azólicos, ritonavir y algunos macrólidos (claritromicina, telitromicina)

#### **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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.



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

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

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

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o bronco espasmo 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 reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1 %); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/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 mama para Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

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

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
--	------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------

Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardiacos		Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); 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 mama para Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos 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 cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

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

Sistema de clasificación de órganos 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	Linfoedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

*Trastornos cardíacos:*

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/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 Herceptin y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

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

capecitabina

Sistema de clasificación de órganos 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; Onicosis (G3/4: 1 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1 %)	Dolor en extremidades (G3/4: < 1%); Dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1 %);	Letargo; Dolor
Exploraciones complementarias		Reducción de peso; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardiaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	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 ,6%)	

Tabla de las reacciones adversas para terapia adyuvante de Docetaxel 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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4:NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes

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

*Trastornos del sistema nervioso*

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el seguimiento en 10 de los 84 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316).

*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.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia c persistió en 687 pacientes del brazo TAC y en 645 pacientes del brazo FAC en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del período de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (4,2%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,4%).

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

En el estudio TAX316 se observó que la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 121 de los 202 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

En el estudio TAX316, se observó que el edema periférico continuaba durante el seguimiento en 19 de los 119 pacientes que presentaron edema periférico en el brazo TAC y en 4 pacientes de las 23 pacientes con edema periférico en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

*Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC.

A los 77 meses, mediana del tiempo de seguimiento, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) que habían recibido docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida del estudio GEICAM 9805. No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. 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 (GEICAM 9805)

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

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

<b>Sistema de clasificación de órganos 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 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 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

- Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de clasificación de órganos 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 cardiacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	

Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Terapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

Sistema de clasificación de órganos 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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash /picor	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%) Piresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

#### Experiencia post-comercialización

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

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

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

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

##### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

##### *Trastornos del sistema nervioso*

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

##### *Trastornos oculares*

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

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

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

#### *Trastornos cardiacos*

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

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

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

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

Se han notificado casos de alopecia persistente.

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía.



### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo 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 un 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 sobre dosificación. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD 02

#### 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

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos randomizados 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 ensayo abierto, multicéntrico, randomizado 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%).

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

En un estudio en fase III, se randomizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no reseccable, con un índice de Kamofsky  $\geq 70\%$ , 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 (Cb) (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:

	<b>TCis n= 408</b>	<b>VCis n=404</b>	<b>Análisis estadístico</b>
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 (estadio de la enfermedad y área de tratamiento), basado en la población de pacientes evaluables.

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

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

#### Cáncer de próstata

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

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

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

<i>Variable</i>	<i>Docetaxel cada tres semanas</i>	<i>Docetaxel cada semana</i>	<i>Mitoxantrona cada tres semanas</i>
-----------------	--	------------------------------	---

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.

## 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 1. 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . 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-K1 y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Los efectos indeseables 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**

#### Concentrado

Polisorbato 80  
Etanol anhidro.

#### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

- 18 meses.
- Solución de premezcla: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 8 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asepticas controladas y validadas.
- Solución para perfusión: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

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**

Cada envase contiene:

- un vial de concentrado y
- un vial de disolvente.
- Vial de Docetaxel Teva Pharma 20 mg  
Vial de 6 ml, de vidrio transparente de Clase I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.

Este vial contiene 0,72 ml de una solución de 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 24,4 mg/0,88 ml), Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de docetaxel para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla, debido a la formación de espuma, la adhesión a las paredes del vial y los "volúmenes muertos". Este sobrellenado asegura que tras la dilución con todo el contenido del vial correspondiente de disolvente para docetaxel hay un volumen mínimo extraíble de la premezcla de 2 ml, que contienen 10 mg/ml de docetaxel, correspondientes a la cantidad declarada de 20 mg por vial.

Vial de disolvente para Docetaxel Teva Pharma 20 mg

Vial de 6 ml, de vidrio transparente de Clase I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.

El vial de disolvente contiene 1,28 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 1,71 ml). La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solución para perfusión, asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Si se produce contacto con la piel, tanto si es del concentrado de Docetaxel Teva Pharma como si es de la solución premezcla o de la solución de perfusión, debe procederse inmediatamente a un lavado minucioso de la piel con agua y jabón. Si el concentrado de Docetaxel solución premezcla o solución de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y concienzudamente con agua.

### Preparación para la administración intravenosa

#### a) Preparación de la solución premezcla de Docetaxel Teva Pharma (10 mg/ml de docetaxel)

Si se almacenan los viales en el refrigerador, sacar el número necesario de envases de Docetaxel Teva Pharma y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C),

Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel Teva Pharma, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.

Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel Teva Pharma.

Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.

Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo

de 25°C).

***b) Preparación de la solución de perfusión***

Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución premezcla.

Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa de perfusión sin PVC de 250 ml, que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión.

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

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

La solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla y la solución de perfusión de Docetaxel Teva Pharma 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

EU/1/10/662/001

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

21.01.2011

**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/>.



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial unidosis de Docetaxel Teva Pharma concentrado contiene 80 mg de docetaxel (anhidro). Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de concentrado contiene un 25,1% (p/p) de etanol anhidro.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

El concentrado es una solución viscosa transparente, entre amarillo y amarillo-pardo.

El disolvente es una solución incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

Docetaxel Teva Pharma 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.

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

#### Cáncer de próstata

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

### 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).

#### Dosis recomendada

Para el cáncer de mama y de pulmón no microcítico, 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 reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

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

#### Cáncer de mama

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, la dosis recomendada para docetaxel en monoterapia es 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### 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

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).

#### 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.

##### 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.

#### 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.

#### Población pediátrica

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

Docetaxel Teva Pharma no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de próstata.

#### 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.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las contraindicaciones de otros fármacos 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  $\geq$  a 1.500 células/mm<sup>3</sup> (ver sección 4.2).

En caso de neutropenia grave (500 células/mm<sup>3</sup> durante 7 o más días) durante un ciclo 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 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.

#### 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).

#### 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  $100 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  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 estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis.

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema Nervioso

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

#### Toxicidad cardiaca

Se ha descrito fallo 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.

#### 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).

#### Otras

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

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

##### Insuficiencia cardiaca congestiva (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).

### Leucemia

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

### Pacientes con 4 ó + nódulos

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

### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

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

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.

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.

Se han notificado casos clínicos que se correspondieron con un aumento de la toxicidad de docetaxel cuando se combinó con ritonavir. El mecanismo de esta interacción es una inhibición del CYP3A4, la principal isoenzima implicada en el metabolismo de docetaxel por ritonavir. Basándose en la extrapolación de un estudio farmacocinético en 7 pacientes con ketoconazol, se considera una reducción de la dosis de docetaxel del 50% si los pacientes requieren una coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4 tal como los antifúngicos azólicos, ritonavir y algunos macrólidos (claritromicina, telitromicina)

#### **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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente.

- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 y 532 de TAX 316 y GEICAM 9805 respectivamente que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

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

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

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones de hipersensibilidad aparecieron generalmente pocos minutos después del comienzo de la perfusión con docetaxel y fueron, generalmente, de leves a moderadas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o bronco espasmo 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 reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); Anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1 %); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/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 mama para Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos 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		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 conyuntivo		Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2%)

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
--	------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------

Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardiacos		Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); 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 mama para Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos 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 cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
--	------------------------------------	--------------------------------

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

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

*Trastornos cardiacos*

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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

capecitabina

Sistema de clasificación de órganos 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; Onicosis (G3/4: 1 %)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1 %)	Dolor en extremidades (G3/4: <1%); Dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1 %);	Letargo; Dolor
Exploraciones complementarias		Reducción de peso; Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardiaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	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%)	

Medicamento con autorización anulada



Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para terapia adyuvante de Docetaxel 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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G 3/4: 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 (G 3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%) Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%);	
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,2 %);	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%) Flebitis (G3/4: 0%);	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G 3/4: <0,1%) 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 (G 3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10,0%); Piresis (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%)	

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el seguimiento en 10 de los 84 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia en el estudio realizado en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX316).

#### *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.

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

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 pacientes del brazo TAC y en 645 pacientes del brazo FAC en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia.

Al final del período de seguimiento, se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (4,2%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,4%).

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

En el estudio TAX316, se observó que la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 121 de los 202 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia.

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

En el estudio TAX316 se observó que el edema periférico continuaba durante el seguimiento en 19 de los 119 pacientes que presentaron edema periférico en el brazo TAC y en 4 pacientes de las 23 pacientes con edema periférico en el brazo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

*Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 4 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC. Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes del brazo TAC y en 1 de 736 pacientes del brazo FAC.

A los 77 meses, mediana del tiempo de seguimiento, se observó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) que habían recibido docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida del estudio GEICAM 9805. No se notificaron casos en los pacientes que habían recibido fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. 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 (GEICAM 9805)

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

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

<b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>	<b>Reacciones adversas frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica;	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)

Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada (G3/4: 0%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 1,0%).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Rash picor (G3/4: 0,7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 19,0%); Fiebre (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1 %)	

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

- Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de clasificación de órganos 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	

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Terapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes

Sistema de clasificación de órganos 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%)	

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

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

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

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

#### *Trastornos oculares*

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

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

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

#### *Trastornos cardiacos*

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

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

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

### *Trastornos gastrointestinales*

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

### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

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

### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

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

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

Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo 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 un 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 sobre dosificación. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD 02



## 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

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos randomizados 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 incremento la tasa de respuesta (33% frente a 12%,  $p < 0,0001$ ), prolongó el tiempo hasta la progresión (19 semanas frente a 11 semanas,  $p = 0,0004$ ) y prolongó la supervivencia total (11 meses frente a 9 meses,  $p = 0,01$ ).

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

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto, multicéntrico, randomizado 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%).

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

En un estudio en fase III, se randomizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no reseccable, con un índice de Kamofsky  $\geq 70\%$ , 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 (Cb) (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 (estadio de la enfermedad y área de tratamiento), basado en la población de pacientes evaluables.

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

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

### Cáncer de próstata

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

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

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

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

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

<sup>†</sup>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.

## 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 1. 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  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  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . 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 1. 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 1 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-K1 y en el test del micronúcleo *in vivo*, en el ratón. Sin embargo, no induce mutagenicidad en el test de Ames o en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Los efectos indeseables 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**

#### Concentrado

Polisorbato 80  
Etanol anhidro.

#### Disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

- 18 meses.
- Solución de premezcla: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 8 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.
- Solución para perfusión: Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

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

Cada envase contiene:

- un vial de concentrado y
- un vial de disolvente.

- Vial de Docetaxel Teva Pharma 80 mg

Vial de 15 ml, de vidrio transparente de Clase I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.

Este vial contiene 2,88 ml de una solución de 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 94,4 mg/3,40 ml). Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de docetaxel para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla, debido a la formación de espuma, la adhesión a las paredes del vial y los "volúmenes muertos". Este sobrellenado asegura que tras la dilución con todo el contenido del vial correspondiente de disolvente para docetaxel hay un volumen mínimo extraíble de la premezcla de 8 ml, que contienen 10 mg/ml de docetaxel, correspondientes a la cantidad declarada de 80 mg por vial.

- Vial de disolvente para Docetaxel Teva Pharma 80 mg

Vial de 15 ml, de vidrio transparente de Clase I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.

El vial de disolvente contiene 5,12 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 6,29 ml). La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado para solución para perfusión, asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

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

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

Si se produce contacto con la piel, tanto si es del concentrado de Docetaxel Teva Pharma como si es de la solución premezcla o de la solución de perfusión, debe procederse inmediatamente a un lavado minucioso de la piel con agua y jabón. Si el concentrado de Docetaxel solución premezcla o solución de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediata y concienzudamente con agua.

#### Preparación para la administración intravenosa

##### a) Preparación de la solución premezcla de Docetaxel Teva Pharma (10 mg/ml de docetaxel)

Si se almacenan los viales en el refrigerador, sacar el número necesario de envases de Docetaxel Teva Pharma y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C),

Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel Teva Pharma, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.

Injectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel Teva Pharma.

Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.

Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

##### b) Preparación de la solución de perfusión

Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución premezcla.

Injectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa de perfusión sin PVC de 250 ml, que contenga solución para de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión.

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

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

La solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla y la solución de perfusión de Docetaxel Teva Pharma 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**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

EU/1/10/662/002

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

21.01.2011

**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 anudada



**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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 RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
Postbus 552  
2003RN Haarlem  
Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllo  
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
República Checa

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 los informes periódicos de seguridad 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.

## **D. . CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

No procede.

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CARTONAJE-20 mg**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG  
docetaxel

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial unidosis de Docetaxel Teva Pharma concentrado contiene 20 mg de docetaxel (anhidro). Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Vial de concentrado de docetaxel:  
polisorbato 80, etanol anhidro.

Vial de disolvente:  
agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.  
Cada envase contiene:

- un vial de 0,72 ml de concentrado (20 mg de docetaxel),
- un vial de 1,28 ml de disolvente (agua para preparaciones inyectables).

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

ADVERTENCIA: La dilución del concentrado debe realizarse con todo el contenido del vial de disolvente. La solución reconstituida debe diluirse adicionalmente con el diluyente para la perfusión antes de la administración.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### 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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), 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:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C  
No congelar

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)**

Viales unidosis.  
Desechar convenientemente el contenido no utilizado

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

EU/1/10/662/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL VIAL-CONCENTRADO de 20 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solución para perfusión EFG  
docetaxel

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O POR UNIDAD**

0,72 ml (Completo: 0,88 ml)

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL-DISOLVENTE PARA 20 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para Docetaxel Teva Pharma 20 mg

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O POR UNIDAD**

agua para preparaciones inyectables  
1,28 ml (Completo: 1,71 ml)

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CARTONAJE-80 mg**

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG  
docetaxel

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial unidosis de Docetaxel Teva Pharma concentrado contiene 80 mg de docetaxel (anhidro). Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Vial de concentrado de docetaxel:  
polisorbato 80, etanol anhidro.

Vial de disolvente:  
agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

Cada envase contiene:

- un vial (2,88 ml) de concentrado (80 mg de docetaxel),
- un vial (5,12 ml) de disolvente (en agua para preparaciones inyectables).

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

ADVERTENCIA: La dilución del concentrado debe realizarse con todo el contenido del vial de disolvente. La solución reconstituida debe diluirse adicionalmente con el diluyente para la perfusión antes de la administración.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### 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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), 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:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar

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)**

Viales unidosis.

Desechar convenientemente el contenido no utilizado

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holanda

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

EU/1/10/662/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**ETIQUETA DEL VIAL-CONCENTRADO DE 80 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado para solución para perfusión EFG  
docetaxel

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O POR UNIDAD**

2,88 ml (Completo: 3,40 ml)

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL-DISOLVENTE PARA 80 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para Docetaxel Teva Pharma 80 mg

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O POR UNIDAD**

agua para preparaciones inyectables  
5,12 ml (Completo: 6,29 ml)

**6. OTROS**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto : información para el paciente

### Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG 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 o 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 Teva Pharma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Teva Pharma
3. Cómo usar Docetaxel Teva Pharma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Teva Pharma
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Docetaxel Teva Pharma y para qué se utiliza

El nombre de este medicamento es Docetaxel Teva Pharma. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo.

Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docetaxel Teva Pharma ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas) y cáncer de próstata:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Teva Pharma puede administrarse solo.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Teva Pharma puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Teva Pharma se administra en combinación con prednisona o prednisolona.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Teva Pharma

##### NO deben administrarle Docetaxel Teva Pharma si

- es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Teva Pharma.
- el número de glóbulos blancos de la sangre es demasiado bajo.
- tiene una enfermedad hepática grave.

##### Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Teva Pharma, 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 Teva Pharma. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.



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.

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 Teva Pharma y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Teva Pharma en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, puede usted recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

### **Uso de Docetaxel Teva Pharma con otros medicamentos**

Por favor, dígame 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 Teva Pharma o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Teva Pharma **NO** debe ser administrado 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 Teva Pharma puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

No puede proceder a la lactancia mientras se esté tratando con Docetaxel Teva Pharma.

Si usted es un hombre en tratamiento con Docetaxel Teva Pharma, se le recomienda no engendrar 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**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

## **3. Cómo usar Docetaxel Teva Pharma**

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma se administrará mediante perfusión por 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 Teva Pharma. 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, este medicamento 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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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.

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 Teva Pharma 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 glóbulos rojos (anemia) o blancos 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 diarreas; estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente)
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede hacer que la piel se pele (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.

**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).

**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
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- formación de coágulos sanguíneos.

**Frecuencia no conocida:**

- 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 del sodio en su sangre.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. . También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Docetaxel Teva Pharma**

### **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 y viales.

No conservar a temperatura superior a 25°C  
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La solución premezcla debe utilizarse inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante 8 horas cuando se almacena bien entre 2°C y 8°C ó bien a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

La solución para perfusión debe ser utilizada dentro del periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

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**

### **Composición de Docetaxel Teva Pharma**

- El principio activo es docetaxel. Cada vial de concentrado de Docetaxel Teva Pharma contiene 20 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80 y 25,1% (p/p) de etanol anhidro.

### **Composición del vial de disolvente**

Agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Docetaxel Teva Pharma concentrado para solución para perfusión es una solución viscosa transparente, entre amarillo y amarillo-pardo.

Cada envase contiene:

- un vial de vidrio transparente de 6 ml con tapa flip-off que contiene 0,72 ml de concentrado y,
- un vial de vidrio transparente de 6 ml con tapa flip-off que contiene 1,28 ml de disolvente.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10

3542 DR Utrecht  
Holanda

**Responsable de la fabricación**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem, Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllő  
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
República Checa

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark ApS  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd.  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Τέλ: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

Fecha de la última revisión de este prospecto: {Mes/año}

**Otras fuentes de información.**

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## **GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE DOCETAXEL TEVA PHARMA 20 mg CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

---

*Es importante que lea cuidadosamente el contenido de esta guía antes de preparar la solución premezcla de Docetaxel Teva Pharma o la solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma*

### **1. FORMULACIÓN**

Docetaxel Teva Pharma 20 mg concentrado para solución para perfusión es una solución clara, viscosa, de color amarillo a amarillo parduzco que contiene 27,73 mg/ml de docetaxel (anhidro) en polisorbato 80. El disolvente para Docetaxel Teva Pharma es agua para preparaciones inyectables.

### **2. PRESENTACIÓN**

Docetaxel Teva Pharma se suministra como viales monodosis.

Cada estuche contiene un vial de Docetaxel Teva Pharma (20 mg) y un vial de disolvente correspondiente para Docetaxel Teva Pharma, incluidos en un envase de cartón.

Los viales de Docetaxel Teva Pharma no deben conservarse a temperatura superior a 25°C y deben estar protegidos de la luz.

Docetaxel Teva Pharma no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en los viales.

#### **2.1 Vial de Docetaxel 20 mg:**

- El vial que contiene 20 mg de Docetaxel es un vial de 6 ml, de vidrio transparente, con un tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.
- El vial de Docetaxel 20 mg contiene una solución de docetaxel en polisorbato 80 a una concentración de 27,73 mg/ml.
- Cada vial contiene 20 mg/0,72 ml de una solución de 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 24,4 mg/0,88 ml). Este volumen se ha establecido durante el desarrollo de docetaxel para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla (ver sección 4), debido a la formación de espuma, la adhesión a las paredes del vial y los "volúmenes muertos". Este sobrellenado asegura que tras la dilución con todo el contenido del vial correspondiente de disolvente para docetaxel hay un volumen mínimo extraíble de la premezcla de 2 ml, que contienen 10 mg/ml de docetaxel, correspondientes a la cantidad declarada de 20 mg por vial.

#### **2.2 Disolvente para un vial de 20 mg de Docetaxel**

- El vial de disolvente para Docetaxel 20 mg está contenido en un vial de 6 ml, de vidrio transparente, con un tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.
- La composición del disolvente para Docetaxel es agua para preparaciones inyectables.
- Cada vial de disolvente contiene 1,28 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 1,71 ml). La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva Pharma 20 mg asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

### **3. RECOMENDACIONES PARA LA MANIPULACIÓN SEGURA**

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma. Se recomienda utilizar guantes.

Si el concentrado de Docetaxel Teva Pharma, la solución de premezcla o la solución de perfusión, entran en contacto con la piel, la parte afectada se deberá lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si el concentrado de Docetaxel Teva Pharma, la solución de premezcla o la solución de perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, se deberán lavar inmediata y minuciosamente con agua.

### **4. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA**

#### **4.1 Preparación de la solución premezcla de Docetaxel Teva Pharma (10 mg/ml de docetaxel)**

- 4.1.1** Si se almacenan los viales en la nevera, sacar el número necesario de envases de Docetaxel Teva Pharma y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).
- 4.1.2** Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel Teva Pharma, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.
- 4.1.3** Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.4** Retirar la jeringa y aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.
- 4.1.5** Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre +2°C y +8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C),

#### **4.2 Preparación de la solución de perfusión**

- 4.2.1** Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución de premezcla.
- 4.2.2** Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa de perfusión sin PVC de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para



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

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

**4.2.4** La solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

**4.2.5** Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla y la solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

## **5. ELIMINACIÓN**

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben ser desechados, de acuerdo con las normas estándar. 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 paciente

### Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG 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 o 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 Teva Pharma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Teva Pharma
3. Cómo usar Docetaxel Teva Pharma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Teva Pharma
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Docetaxel Teva Pharma y para qué se utiliza

El nombre de este medicamento es Docetaxel Teva Pharma. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del árbol del tejo.

Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docetaxel Teva Pharma ha sido prescrito por su médico para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas) y cáncer de próstata:

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Teva Pharma puede administrarse solo.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Teva Pharma puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Teva Pharma se administra en combinación con prednisona o prednisolona.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Teva Pharma

##### NO deben administrarle Docetaxel Teva Pharma si

- es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Teva Pharma.
- el número de glóbulos blancos de la sangre es demasiado bajo.
- tiene una enfermedad hepática grave.

##### Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Teva Pharma, 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 Teva Pharma. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

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.

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 Teva Pharma y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Teva Pharma en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

Durante el tratamiento, puede usted recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

### **Uso de Docetaxel Teva Pharma con otros medicamentos**

Por favor, dígame 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 Teva Pharma o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Teva Pharma **NO** debe ser administrado 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 Teva Pharma puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

No puede proceder a la lactancia mientras se esté tratando con Docetaxel Teva Pharma.

Si usted es un hombre en tratamiento con Docetaxel Teva Pharma, se le recomienda no engendrar 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**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

## **3. Cómo usar Docetaxel Teva Pharma**

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma 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 Teva Pharma. 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, este medicamento 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 Teva Pharma, 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 Teva Pharma 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.

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 Teva Pharma 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 glóbulos rojos (anemia) o blancos 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 diarreas; estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente)
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede hacer que la piel se pele (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.

**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).

**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
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- formación de coágulos sanguíneos.

**Frecuencia no conocida:**

- 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 del sodio en su sangre.

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Docetaxel Teva Pharma

### 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 y viales.

No conservar a temperatura superior a 25°C  
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La solución premezcla debe utilizarse inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante 8 horas cuando se almacena bien entre 2°C y 8°C ó bien a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

La solución para perfusión debe ser utilizada dentro del periodo de 4 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).

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

### Composición de Docetaxel Teva Pharma

- El principio activo es docetaxel. Cada vial de concentrado de Docetaxel Teva Pharma contiene 80 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80 y 25,1% (p/p) de etanol anhidro.

### Composición del vial de disolvente

Agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Docetaxel Teva Pharma concentrado para solución para perfusión es una solución viscosa transparente, entre amarillo y amarillo-pardo.

Cada envase contiene:

- un vial de vidrio transparente de 15 ml con tapa flip-off que contiene 2,88 ml de concentrado y,
- un vial de vidrio transparente de 15 ml con tapa flip-off que contiene 5,12 ml de disolvente.

### Titular de la autorización de comercialización

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht

Holanda

**Responsable de la fabricación**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
PO Box 552  
2003 RN Haarlem, Holanda

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
2100 Gödöllő  
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
Sienkiewicza 25  
99-300 Kutno  
Polonia

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29  
Č.p. 305  
747 70 Opava-Komárov  
República Checa

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 02 03

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark ApS  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Drugsales Ltd.  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech  
Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o  
Tel: + 385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67 323 666

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97007 0

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

**Fecha de la última revisión de este prospecto: {Mes/año}**

**Otras fuentes de información**

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



Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## **GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE DOCETAXEL TEVA PHARMA 80 mg CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

---

*Es importante que lea cuidadosamente el contenido de esta guía antes de preparar la solución premezcla de Docetaxel Teva Pharma o la solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma*

### **1. FORMULACIÓN**

Docetaxel Teva Pharma 80 mg concentrado para solución para perfusión es una solución clara, viscosa, de color amarillo a amarillo parduzco que contiene 27,73 mg/ml de docetaxel (anhidro) en polisorbato 80. El disolvente para Docetaxel Teva Pharma es agua para preparaciones inyectables.

### **2. PRESENTACIÓN**

Docetaxel Teva Pharma se suministra como viales monodosis.

Cada estuche contiene un vial de Docetaxel Teva Pharma (80 mg) y un vial de disolvente correspondiente para Docetaxel Teva Pharma, incluidos en un envase de cartón.

Los viales de Docetaxel Teva Pharma no deben conservarse a temperatura superior a 25°C y deben estar protegidos de la luz.

Docetaxel Teva Pharma no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en los viales.

#### **2.1 Vial de Docetaxel 80 mg:**

- El vial que contiene 80 mg de Docetaxel es un vial de 15 ml, de vidrio transparente, con un tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.
- El vial de Docetaxel 80 mg contiene una solución de docetaxel en polisorbato 80 a una concentración de 27,73 mg/ml.
- Cada vial contiene 80 mg/2,88 ml de una solución de 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 94,4 mg/3,40 ml). Este volumen se ha establecido durante el desarrollo de docetaxel para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla (ver Sección 4), debido a la formación de espuma, la adhesión a las paredes del vial y los "volúmenes muertos". Este sobrellenado asegura que tras la dilución con todo el contenido del vial correspondiente de disolvente para docetaxel hay un volumen mínimo extraíble de la premezcla de 8 ml, que contienen 10 mg/ml de docetaxel, correspondientes a la cantidad declarada de 80 mg por vial.

#### **2.2 Disolvente para un vial de 80 mg de Docetaxel**

- El vial de disolvente para Docetaxel 80 mg está contenido en un vial de 15 ml, de vidrio transparente, con un tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.
- La composición del disolvente para Docetaxel es agua para preparaciones inyectables.
- Cada vial de disolvente contiene 5,12 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 6,29 ml). Este volumen se ha establecido en base al volumen de llenado del vial de 80 mg de Docetaxel Teva Pharma., La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del

vial de Docetaxel Teva Pharma 80 mg asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

### **3. RECOMENDACIONES PARA LA MANIPULACIÓN SEGURA**

Docetaxel Teva Pharma 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 Teva Pharma. Se recomienda utilizar guantes.

Si el concentrado de Docetaxel Teva Pharma, la solución de premezcla o la solución de perfusión, entran en contacto con la piel, la parte afectada se deberá lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si el concentrado de Docetaxel Teva Pharma, la solución de premezcla o la solución de perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, se deberán lavar inmediata y minuciosamente con agua.

### **4. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA**

#### **4.1 Preparación de la solución premezcla de Docetaxel Teva Pharma (10 mg/ml de docetaxel)**

- 4.1.1 Si se almacenan los viales en la nevera, sacar el número necesario de envases de Docetaxel Teva Pharma y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).
- 4.1.2 Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel Teva Pharma, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.
- 4.1.3 Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel Teva Pharma.
- 4.1.4 Retirar la jeringa y aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.
- 4.1.5 Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución premezcla durante un periodo de 8 horas cuando se almacena entre +2°C y +8°C o a temperatura ambiente (por debajo de 25°C),

#### **4.2 Preparación de la solución de perfusión**

- 4.2.1 Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución de premezcla.
- 4.2.2 Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa de perfusión sin PVC de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para

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

- 4.2.3 Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión, efectuando un movimiento rotatorio.
- 4.2.4 La solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.
- 4.2.5 Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla y la solución para perfusión de Docetaxel Teva Pharma se deben inspeccionar visualmente antes de su uso; se deberán desechar las soluciones donde se observa la formación de precipitado.

## 5. ELIMINACIÓN

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben ser desechados, de acuerdo con las normas estándar. 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