

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Aurovitas 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial unidosis contiene 20 mg/ml de docetaxel:

Cada vial unidosis de 1 ml contiene 20 mg de docetaxel

Cada vial unidosis de 4 ml contiene 80 mg de docetaxel

Cada vial unidosis de 7 ml contiene 140 mg de docetaxel

Cada vial unidosis de 8 ml contiene 160 mg de docetaxel

Excipiente con efecto conocido:

400 mg/ml de etanol absoluto

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

El concentrado es una solución transparente, amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

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

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

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

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

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

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico

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

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

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Dosis recomendada

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la premedicación que consiste en un corticosteroide oral, tal como dexametasona 16 mg al día (p.ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días comenzando el primer día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicada (ver sección 4.4). Para 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 en adyuvancia de cáncer de mama operable con y sin afectación ganglionar, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 administrado 1 hora después de 50 mg/m^2 de doxorubicina y 500 mg/m^2 de ciclofosfamida, cada 3 semanas durante 6 ciclos (tratamiento TAC) (ver también Ajustes de dosis durante el tratamiento).

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

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m^2 de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m^2 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^2 , como agente único.

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

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

Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimiorradioterapia.

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

Ajustes de dosis durante el tratamiento

General

Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para cáncer de mama

En pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m² para todos los ciclos posteriores (ver secciones 4.4 y 4.8). A los pacientes que desarrollen estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m².

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25.000 células/mm³, 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/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.
- En pacientes que desarrollan toxicidad en Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1 y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.

- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm³. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4).

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

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

Para los ajustes de dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, ver la ficha técnica correspondiente.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² 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/m² (ver secciones 4.4 y 5.2)

En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

En el estudio clínico pivotal de la combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, se excluyó a los pacientes con valores de GOT y/o GPT mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite

superior del rango normal y bilirrubina mayor de 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado y no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis. No disponemos de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Este medicamento contiene 400 mg de etanol por ml de concentrado. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Población pediátrica

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

Docetaxel no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, sin incluir el carcinoma nasofaríngeo menos diferenciado de tipo II y III.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético de esta población, no existen instrucciones especiales para el uso en ancianos.

En combinación con capecitabina, para pacientes de o mayores de 60 años de edad, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 75% (consultar la ficha técnica de la capecitabina).

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 un recuento basal de neutrófilos <1.500 células/mm³.

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

Las contraindicaciones para otros medicamentos también se aplican 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 (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 oral 8 mg de dexametasona, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos se produjo a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea \geq a 1.500 células/mm³ (ver sección 4.2).

En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm³ 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 muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo que deberá disponerse de los medios para el tratamiento de la hipotensión y del broncoespasmo. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, los síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, las reacciones graves como hipotensión grave, broncoespasmo o rash/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel.

Los pacientes que previamente han experimentado una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden tener riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel, incluso una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados durante el inicio del tratamiento con docetaxel.

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2).

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver sección 4.2). Dado que Docetaxel Aurovitas contiene etanol (400 mg de etanol por ml de concentrado), debe considerarse la posibilidad de efectos en el sistema nervioso central y otros efectos.

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 cardiaca basal. La función cardiaca debe ser monitorizada incluso durante el tratamiento (por ej., cada tres meses) para facilitar la identificación de los pacientes que pueden desarrollar una disfunción cardiaca. Para más detalles, ver la ficha técnica de trastuzumab.

Trastornos oculares

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

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).

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

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

Neutropenia complicada

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

Reacciones gastrointestinales

Síntomas 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 fallo cardiaco congestivo 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 ganglios +

Como el beneficio observado en pacientes con 4 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 ganglios + no está completamente demostrada en el análisis final (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles en pacientes >70 años de edad respecto del uso de docetaxel en combinación 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 mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en

los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente vigilados.

Durante la experiencia postcomercialización, se ha notificado un gran número de reacciones adversas retardadas en el lugar de la perfusión para docetaxel concentrado para solución para perfusión. Aunque el mecanismo de estas reacciones aún no se conoce, se ha observado que se producen cerca del lugar de la perfusión, varios días después del último ciclo de docetaxel y tienen aspecto de quemadura. En algunos casos se ha notificado la aparición de vesículas e hiperpigmentación de la vena. No se ha observado una correlación con el número de ciclo de docetaxel y no siempre se ha visto que reaparezcan tras la reexposición al medicamento. En la mayoría de los casos los pacientes se habían recuperado o se estaban recuperando en el momento de la notificación.

Advertencia sobre excipientes

Etanol

Este medicamento contiene 400 mg de etanol por ml de concentrado.

Este medicamento contiene un 51% (p/p) de etanol 95% v/v (alcohol), es decir hasta 3.200 mg de etanol 95% v/v por vial de 8 ml, equivalente a 82 ml de cerveza o 34 ml de vino.

Perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Docetaxel Aurovitas contiene 400 mg de etanol por ml de concentrado. El contenido de alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay información sobre el uso de docetaxel en mujeres embarazadas. Docetaxel ha mostrado efectos embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas y reducir la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, docetaxel no debe 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

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.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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. Docetaxel Aurovitas contiene 400 mg de etanol por ml de concentrado. El contenido de alcohol en este medicamento puede alterar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.4).

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 tratados con 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes tratados con docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes tratados con docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) tratados con 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 Criterios de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4), los términos COSTART y MedDRA. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) 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, opresión torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o rash/eritema generalizado (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han observado reacciones cutáneas reversibles y se consideraron generalmente como de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por un 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 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluso sepsis y neumonía, mortal en 1,7%)	Infección asociada con 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%)	Insuficiencia cardíaca
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 Reacción cutánea (G3/4: 5,9%) Alteraciones de las uñas (graves 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 el lugar de perfusión; Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	

Exploraciones complementarias		Incremento de la bilirrubina en sangre G3/4 (<5%); Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<4%); Incremento de AST G3/4 (<3%); Incremento de ALT G3/4 (<2%)	
-------------------------------	--	--	--

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² 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/m² 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/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); Anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%)
Trastornos 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; Reacción cutánea (G3/4: 0,8%)	Alteraciones de las uñas (graves: 0,8%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor	
Exploraciones complementarias		Incremento de la bilirrubina en sangre G3/4 (<2%)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca; 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 (graves 0,4%); Reacción cutánea (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia (grave 8,1%) Retención de líquidos (grave: 1,2%); Dolor	Reacción en el lugar de perfusión	
Exploraciones complementarias		Incremento de la bilirrubina en sangre G3/4 (<2,5%); Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<2,5%)	Incremento de AST G3/4 (<1%) Incremento de ALT G3/4 (<1%)

Tabla de reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para 75 mg/m² de docetaxel en combinación con cisplatino

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

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 (graves 0,7%); Reacción cutánea (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 el lugar de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Incremento de la bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Incremento de ALT G3/4 (1,3%)	Incremento de AST G3/4 (0,5%); Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluye neutropenia asociada con fiebre y uso de antibiótico) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Dolor de cabeza; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca
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; Fiebre; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: 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/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Trastornos cardiacos

Se ha notificado fallo 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.

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: <1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%);
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: <1%); Parestesia (G3/4: <1%)	Mareos; Dolor de cabeza (G3/4: <1%); Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor 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%); Cambio de color 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%); Fiebre (G3/4: 1%); Fatiga/ debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargo; Dolor
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso; Incremento de la bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción en la función cardiaca ventricular izquierda (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 graves)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave: 0,6%)	

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: ≤0,1%);	

Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfoedema (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: 0,54%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia persistente (<3%); Alteración cutánea (G3/4: 0,6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10,0%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%) Pérdida de peso (G3/4: 0,2%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para terapia adyuvante con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y sin afectación ganglionar (GEICAM 9805)

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

En el Estudio TAX316, 26 pacientes (3,5%) en el brazo TAC y 17 pacientes (2,3%) en el brazo FAC experimentaron insuficiencia cardíaca congestiva. Todos 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 cardíaco.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6 %) en el brazo TAC y 3 pacientes (0,6%) en el brazo FAC desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva durante el periodo de seguimiento. Un paciente en el brazo TAC murió como consecuencia de una cardiomiopatía dilatada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 pacientes de 744 del brazo TAC y en 645 pacientes de 736 del brazo FAC en el periodo de seguimiento después de finalizar la quimioterapia. Al final del período de seguimiento (media real de seguimiento de 96 meses), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el estudio TAX316, se observó que el edema periférico continuaba en 19 de los 119 pacientes que presentaron edema periférico en el brazo TAC y en 4 pacientes de los 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 en el brazo TAC y en 1 de los 2 pacientes del brazo FAC al final de la quimioterapia, y no se resolvió durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses). La astenia persistió durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3%) en el brazo TAC y 4 pacientes (0,8%) en el brazo FAC.

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.

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 1 de los 532 pacientes (0,2%) en el brazo TAC. No se notificaron casos en el brazo FAC. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones neutropénicas

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

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

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición (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 con prurito (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/con peligro de muerte: 1%)	
---	---	--

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4:6,3%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo 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		Alteración de la audición	

Trastornos cardiacos		Isquemia miocárdica (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 con prurito; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); Fiebre (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		

Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Alteración de la audición (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia miocárdica
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 con prurito	Sequedad de la piel; Descamación	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); Fiebre (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		Aumento de peso

Experiencia de post-comercialización:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. 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 han notificado casos de supresión de médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada con sepsis o fallo multiorgánico.

Trastornos del sistema inmunológico

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

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

Trastornos del sistema nervioso:

Se han observado casos raros de convulsiones o de pérdida transitoria del conocimiento con la administración de docetaxel. Estas reacciones algunas veces aparecen 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 perfusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la perfusión. Se han notificado con frecuencia rara casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis o casos de obstrucción del conducto lagrimal con excesiva producción de lágrimas. Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con docetaxel.

Trastornos del oído y del laberinto:

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

Trastornos cardíacos:

Se han notificado casos raros de infarto del miocardio.

Trastornos vasculares:

Raramente se han notificado efectos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distrés respiratorio y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y fallo respiratorio, algunas veces mortal. Se han notificado raros casos de neumonitis por radiación en pacientes tratados con radioterapia de forma concomitante.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos hepatobiliares:

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos previos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se han notificado casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo y erupciones vesiculares, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con el uso de docetaxel. En algunos casos, otros factores concomitantes podrían haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Se han notificado modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico, con el uso de docetaxel. 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 tal como nefrotoxicidad concomitante a medicamentos y trastornos gastrointestinales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

La retención de líquidos no ha estado acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

Raramente se han notificado casos de deshidratación y edema pulmonar.

Se han notificado casos de reacciones retardadas en el lugar de la perfusión con aspecto de quemadura (frecuencia no conocida).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosificación. No existe un antídoto conocido para la sobredosis de docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá permanecer en una unidad especializada y las funciones vitales serán monitorizadas muy estrictamente. En caso de sobredosis, exacerbaciones espera un empeoramiento de las reacciones adversas. Las complicaciones primarias esperadas de la sobredosis pueden consistir en supresión de la médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deberían recibir tratamiento con G-CSF lo antes posible después de descubrirse la sobredosis. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Taxanos, código ATC: L01CD 02

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS $\geq 80\%$, entre 18 y 70 años de edad. Tras la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4 ó +), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir 75 mg/m² de docetaxel administrado 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50 mg/m² de doxorubicina seguido de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que los demás medicamentos se administraron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que experimentaron neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica con 500 mg de ciprofloxacino oral dos veces al día durante 10 días, comenzando el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, tras el último ciclo de quimioterapia los pacientes con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes, y se administró al 69% de los pacientes tratados con TAC y al 72% de los pacientes tratados con FAC. Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de DFS, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de DFS o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (DFS) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (OS), fue la variable secundaria de eficacia.

Se efectuó un análisis final con una mediana real de seguimiento de 96 meses. Se demostró una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior para el grupo TAC en comparación con el grupo FAC. La incidencia de recidivas a los 10 años se redujo en los pacientes tratados con TAC comparado con los tratados con FAC (39% frente al 45%, respectivamente), es decir, una reducción del riesgo absoluto del 6% ($p=0,0043$). La supervivencia global a los 10 años fue también significativamente mayor con TAC comparado con FAC (76% frente al 69%, respectivamente), es decir, una reducción absoluta del riesgo de muerte del 7% ($p = 0,002$). Como el beneficio observado en pacientes con 4 o+

ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la DFS y a la OS, la relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

En general, los resultados del estudio demuestran una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC. Se analizaron los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

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

*una razón de riesgos (*Hazard ratio*) inferior a 1 indica que TAC está asociado con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global más prolongada en comparación con FAC

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1060 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), o 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St.Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber aleatorizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo a la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

Se realizó un análisis primario y un análisis actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento de más de 5 años (mediana del tiempo de seguimiento de 77 meses). El análisis actualizado se realizó cuando todos los pacientes llegaron a su visita de seguimiento de los 10 años (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses) (a menos que tuvieran un acontecimiento de

SLE o salieran del seguimiento anteriormente). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

Docetaxel en monoterapia

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

En los pacientes con fracaso a agentes alquilantes, docetaxel se comparó con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas). A pesar de no afectar el tiempo de supervivencia global (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 aumentó la tasa de respuesta (52% vs. 37%, p=0.01) y redujo tiempo de respuesta (12 semanas frente a 23 semanas, p=0,007). Tres pacientes de docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a retención de líquidos, mientras que 15 pacientes de doxorubicina (9%) interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad cardíaca (tres casos de insuficiencia cardíaca congestiva mortal).

En los pacientes con fracaso a una antraciclina, docetaxel se comparó con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12 mg/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² cada 3 semanas). Docetaxel aumentó la tasa de respuesta (33% frente a 12%, p<0,0001), prolongó el tiempo hasta la progresión (19 semanas vs. 11 semanas, p=0,0004) y prolongó la supervivencia global (11 meses frente a 9 meses, p=0,01).

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

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase III para docetaxel en monoterapia y paclitaxel en el tratamiento de cáncer de mama avanzado en pacientes cuya terapia previa haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron aleatorizados a recibir 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión de 1 hora, o 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión de 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 de grado 3/4 con la monoterapia de docetaxel (55,4%) que con la de paclitaxel (23,0%).

Docetaxel en combinación con doxorubicina

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de fase III de gran magnitud, con participación de 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (50 mg/m²) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) (grupo AT) frente a doxorubicina (60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes se administraron en el día 1 cada 3 semanas.

- El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado en el grupo AT comparado con el grupo AC, $p=0,0138$. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 37,3 semanas (IC 95%: 33,4 – 42,1) en el grupo AT y 31,9 semanas (IC 95%: 27,4 – 36,0) en el grupo AC.
- La tasa de respuesta total (IRT) fue significativamente superior en el grupo AT en comparación con el AC, $p=0,009$. El IRT fue 59,3% (IC 95%: 52,8 – 65,9) en el grupo AT comparado con 46,5% (IC 95%: 39,8 – 53,2) en el grupo AC.

En este estudio, el grupo AT presentó una mayor incidencia de neutropenia grave (90% frente al 68,6%), neutropenia febril (33,3% frente al 10%), infección (8% frente a 2,4%), diarrea (7,5% frente a 1,4%), astenia (8,5% frente a 2,4%) y dolor (2,8% frente al 0%) que el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC presentó una mayor incidencia de anemia grave (15,8% frente al 8,5%) que el grupo AT y, además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), reducción absoluta en la fracción de eyección ventricular izquierda 20% (13,1% frente al 6,1%), reducción absoluta en la fracción de eyección ventricular izquierda 30% (6,2% frente al 1,1%). La muerte tóxica se produjo en 1 paciente en el grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes en el grupo AC (1 debida shock séptico y 3 a insuficiencia cardíaca congestiva). En ambos grupos, la calidad de vida medida a través del cuestionario EORTC fue comparable y estable durante el tratamiento y el seguimiento.

Docetaxel en combinación con trastuzumab

Se estudió docetaxel en combinación con trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan HER2 y que previamente no habían recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica. Se aleatorizaron 186 pacientes para recibir docetaxel (100 mg/m²) con o sin trastuzumab; el 60% de los pacientes habían recibido con anterioridad quimioterapia adyuvante con una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz en pacientes que hubieran recibido o no tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. El método analítico principal utilizado para determinar positividad de HER2 en este estudio pivotal fue la inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes se analizaron por hibridación fluorescente in-situ (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y 95% de los pacientes participantes presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positiva. Los resultados de eficacia se resumen en el siguiente cuadro:

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

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

¹Población completa de análisis (intención de tratar)

² Mediana de supervivencia estimada

Docetaxel en combinación con capecitabina

Los datos de un estudio clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico de fase III apoyó el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de una quimioterapia citotóxica que incluya una antraciclina. En este estudio, 255 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con docetaxel (75 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguida de un período de descanso de 1 semana). 256 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con docetaxel solo (100 mg/m² en perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia fue superior en el grupo con la combinación de docetaxel + capecitabina (p=0,0126). La mediana de supervivencia fue 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Las tasas globales de respuesta objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente al 29,7% (docetaxel solo); p = 0.0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo con la combinación de docetaxel + capecitabina (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón no microcítico

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio de fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo hasta la progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente más prolongados para 75 mg/m² de docetaxel en comparación con el Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia a 1 año también fue significativamente más prolongado en docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%). Se observó un menor uso de analgésicos morfínicos (p<0,01), analgésicos no morfínicos (p<0,01), otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p=0,06) y radioterapia (p<0,01) en pacientes tratados con 75 mg/m² de docetaxel en comparación con los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte.

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

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

En un estudio de Fase III, se aleatorizó a 1218 pacientes con CPNM en estadio IIIB o IV no reseccable, con KPS del 70% o superior que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, a recibir 75

mg/m² de docetaxel (T) en perfusión de 1 hora inmediatamente seguida de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos cada 3 semanas, 75 mg/m² de docetaxel en perfusión de 1 hora en combinación con carboplatino (AUC 6 mg/ml•min) durante 30-60 minutos cada 3 semanas, o 25 mg/m² de vinorelbina (V) administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22 seguida de 100 mg/ m² de cisplatino administrado el día 1 de los ciclos, repetido cada 4 semanas (VCis).

Los datos de supervivencia, la mediana de tiempo hasta la progresión y las tasas de respuesta para los dos grupos se detallan en el siguiente cuadro:

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

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

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

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

Cáncer de próstata

La seguridad y eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas se evaluó en un estudio multicéntrico aleatorizado de Fase III. Un total de 1006 pacientes con KPS \geq 60 se aleatorizaron a los siguientes grupos de tratamiento:

- 75 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas, durante 10 ciclos.
- 30 mg/m² de docetaxel administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas de un ciclo de 6 semanas, durante 5 ciclos.
- 12 mg/m² de mitoxantrona cada 3 semanas, durante 10 ciclos.

Los 3 regímenes se administraron en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona dos veces al día, durante todo el periodo de tratamiento.

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

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

[†]Test log rank estratificado

*Umbral de la significación estadística = 0,0175

**PSA: Antígeno próstata-específico

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la

enfermedad metastásica. Un total de 445 pacientes con KPS>70 recibieron docetaxel (T) (75 mg/m² el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días) o cisplatino (100 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m² por día durante 5 días). La duración de un ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el grupo TCF y 4 semanas para el grupo CF. La mediana de número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el grupo TCF en comparación con 4 (con un intervalo de 1-12) para el grupo CF. El tiempo hasta la progresión (TTP) fue la variable principal. La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y estuvo asociada con un TTP significativamente más prolongado (p=0,0004) en favor del grupo TCF. La supervivencia global también fue significativamente más prolongada (p=0,0201) en favor del grupo TCF, con una reducción del riesgo de mortalidad de 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en el cuadro siguiente:

Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

Variable	TCF n=221	CF N=224
Mediana de TTP (meses)	5,6	3,7
(IC 95%)	(4,86-5,91)	(3,45-4,47)
Razón de riesgos (<i>Hazard ratio</i>)	1,473	
(IC 95%)	(1,189-1,825)	
* valor p	0,0004	
Mediana de supervivencia (meses)	9,2	8,6
(IC 95%)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
Estimación a 2 años (%)	18,4	8,8
Razón de riesgos (<i>Hazard ratio</i>)	1,293	
(IC 95%)	(1,041-1,606)	
* valor p	0,0201	
Tasa de respuesta global (CR+PR) (%)	36,7	25,4
valor p	0,0106	
Enfermedad progresiva como mejor respuesta global (%)	16,7	25,9

* Test log rank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La eficacia y seguridad de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) se evaluó en un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase III (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC localmente avanzado e inoperable y estado funcional de la OMS 0 ó 1, recibieron 75 mg/m² de docetaxel seguido de 75 mg/m² de cisplatino, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día en perfusión continua durante 5 días (TPF). Este tratamiento se administró cada tres semanas durante 4 ciclos en caso de observarse, por lo menos, una respuesta menor (reducción $\geq 25\%$ en el tamaño del tumor medido bidimensionalmente) tras 2 ciclos. Al finalizar la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7 semanas, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) de acuerdo con las recomendaciones de cada institución, durante 7 semanas (TPF/RT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1.000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ($\geq 25\%$ de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). Se administró terapia locorregional con radiación con una fracción convencional (1,8 Gy-2.0 Gy una vez al día, 5 días a la semana para una dosis total de 66 a 70 Gy), o mediante regímenes de radioterapia acelerados/hiperfraccionados (dos veces al día, con un intervalo mínimo entre fracciones de 6 horas, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los programas hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica tras la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del grupo TPF recibieron profilaxis antibiótica con 500 mg de ciprofloxacino oral dos veces al día durante 10 días comenzando a partir del 5 de cada ciclo, o equivalente. La variable principal en este estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente más prolongada en el grupo TPF en comparación con el grupo PF, $p=0,0042$ (mediana de SLP: 11,4 frente a 8,3 meses respectivamente) con una mediana de tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de supervivencia global también fue significativamente más prolongada en favor del grupo TPF en comparación con el grupo PF (mediana de supervivencia global: 18,6 vs. 14,5 meses respectivamente) con una reducción del 28% en el riesgo de mortalidad, $p=0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en el cuadro a continuación:

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

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

Una Razón de riesgos (*Hazard ratio*) menor de 1 favorece a docetaxel+cisplatino+5-FU

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

**Test Logrank

***Test Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

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

Parámetros de beneficio clínico

En las subescalas de estado funcional de cabeza y cuello (PSS-HN) diseñadas para medir la comprensibilidad del habla, la capacidad de comer en público y la normalidad de la dieta, el resultado fue significativamente favorable a TPF en comparación con PF.

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

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX324)

La eficacia y seguridad de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de fase III (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado y estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento. La población del estudio incluyó pacientes con enfermedad técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de curación quirúrgica y pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de eficacia y seguridad sólo consideró las variables de supervivencia, sin considerar formalmente el éxito de la conservación de órganos. Los pacientes del grupo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T) en perfusión intravenosa el día 1, seguido de 100 mg/m² de cisplatino (P) administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos a 3 horas, seguido de la perfusión intravenosa continua de 1.000 mg/m²/día de 5-fluorouracilo (F) del día 1 al día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron enfermedad progresiva recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes en el grupo de comparación recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P) en perfusión intravenosa de 30 minutos a 3 horas el día 1, seguido de la perfusión intravenosa continua de 1.000 mg/m²/día de 5-fluorouracilo (F) del día 1 al día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron enfermedad progresiva recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT).

Los pacientes de ambos grupos de tratamientos debían recibir 7 semanas de QRT tras la quimioterapia de inducción con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del inicio del último ciclo (día 22 al día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) semanalmente en perfusión intravenosa de una hora hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se aplicó mediante equipo de megavoltaje usando fraccionamiento una vez al día (2 Gy al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, para una dosis total de 70-72 Gy). Se consideró la cirugía en el lugar primario de la enfermedad y/o el cuello en cualquier momento una vez completada la quimiorradioterapia (QRT). Todos los pacientes en el grupo del estudio con docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal de eficacia primaria en este estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente más prolongada (test log rank, p = 0,005 8) con el régimen que incluía docetaxel en comparación con el PF (mediana de SG: 70,6 versus 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del 30% en el riesgo de mortalidad en comparación con PF (Razón de riesgos (HR) = 0,70, intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,54-0,90) con una mediana global de tiempo de seguimiento de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% en el riesgo de progresión o muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo con una HR de 0,71; IC 95% 0,56-0,90; test log rank p = 0,004. Los resultados de eficacia se presentan en la siguiente tabla:

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

Variable	Docetaxel + Cis + 5-U n=225	Cis + 5-FU n=246
Mediana de supervivencia global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Razón de riesgos (<i>Hazard ratio</i>): (IC 95%) *valor p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Razón de riesgos (<i>Hazard ratio</i>): (IC 95%) **valor p	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Mejor respuesta global (CR + PR) a la quimioterapia (%) (IC 95%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
*** valor p	0,070	
Mejor respuesta global (CR + PR) al tratamiento del estudio [quimioterapia +/- quimiorradioterapia] (%) (95% CI)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
*** valor p	0,209	

Una Razón de riesgos (*Hazard ratio*) menor de 1 favorece a docetaxel + cisplatino + fluorouracilo *Test log rank no ajustado

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

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

NA = no se aplica

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se ha evaluado la farmacocinética de docetaxel en pacientes con cáncer tras la administración de 20-115 mg/m² en estudios de Fase I. El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y congruente con un modelo farmacocinético tricompartmental con semividas para las fases α , β , y γ de 4 minutos, 36 minutos y 11,1 horas, respectivamente. La fase tardía se debe, en parte, a la salida relativamente lenta de docetaxel desde el compartimiento periférico.

Distribución

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

Eliminación

En tres pacientes de cáncer se realizó un estudio con ¹⁴C-docetaxel. Docetaxel fue eliminado tanto en orina como en heces tras el metabolismo oxidativo del grupo tert-butilester mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal representó alrededor del 6% y 75%, respectivamente, de la radiactividad administrada. Alrededor del 80% de la radioactividad recuperada en las heces se excreta durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de fármaco inalterado.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

Se efectuó un análisis farmacocinético poblacional con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo se aproximaban mucho a los estimados a partir de los estudios de Fase I. La farmacocinética de docetaxel no se alteró por la edad ni el sexo del paciente.

Insuficiencia hepática

En una pequeña cantidad de pacientes (n=23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (ALT, AST \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 se redujo en un 27% de medio (ver sección 4.2).

Retención de líquidos

El aclaramiento de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos de leve a moderada, pero no hay datos disponibles en pacientes con retención de líquidos grave.

Tratamiento combinado

Doxorubicina

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

Capecitabina

Un estudio de Fase I en el que se evaluaba el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y AUC) ni de docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

Cisplatino

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

Cisplatino y 5-fluorouracilo

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

Prednisona y dexametasona

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

Prednisona

No se observó que prednisona tuviera efecto alguno en la farmacocinética de docetaxel.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Se ha demostrado que docetaxel es mutagénico *in vitro* en la prueba de micronúcleos y en la de aberraciones cromosómicas en células CHO-K1, y en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratón. No obstante, no indujo mutagenicidad en el test de Ames ni en el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Las reacciones adversas observadas sobre los testículos en los estudios de toxicidad con roedores sugieren que docetaxel puede deteriorar la fertilidad masculina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro
Povidona
Polisorbato 80
Etanol absoluto

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Después de la apertura del vial

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

En la bolsa de perfusión

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

Una vez añadida a la bolsa de perfusión tal como se recomienda, la solución para perfusión de docetaxel es estable durante 8 horas si se almacena por debajo de 25°C en bolsas que no sean de PVC. Debe utilizarse dentro de este periodo de 8 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución para perfusión, preparada tal como se recomienda, durante 3 días si se almacena entre 2 y 8°C protegida de la luz.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No refrigerar o congelar.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del vial y del medicamento diluido, ver la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio (tipo I) incoloro cerrado con un tapón de bromobutilo (tipo I) y una cápsula de aluminio con un disco de polipropileno. El vial puede estar envasado con o sin una envoltura plástica de protección.

Tamaños de envases:

1 vial unidosis de 1 ml

1 vial unidosis de 4 ml

1 vial unidosis de 7 ml

1 vial unidosis de 8 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel es un agente antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones durante la manipulación y preparación de las soluciones de docetaxel. Este tipo de preparaciones sólo deben ser preparadas y manipuladas por personal debidamente capacitado en la manipulación segura de agentes citotóxicos. Las mujeres del personal que estén embarazadas no deben manipular agentes citotóxicos. Antes de empezar, deben consultarse las recomendaciones locales sobre citotóxicos. Se recomienda el uso de guantes. En el caso de contacto con la piel del concentrado o de la solución para perfusión de docetaxel, lavar inmediata y exhaustivamente con agua y jabón. En el caso de contacto con las membranas mucosas del concentrado o de la solución para perfusión de docetaxel, lavar inmediata y exhaustivamente con agua. En caso de derrame, el personal cualificado, con el equipo de protección personal apropiado, debe eliminar la máxima cantidad de material mediante el uso de un equipo para derrame de fármaco citotóxico o materiales absorbentes designados. El área debe lavarse con abundante cantidad de agua. Todos los materiales de limpieza contaminados deben eliminarse de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la solución para perfusión

Puede que se necesite más de un vial de docetaxel 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida para un paciente determinado. Utilizando jeringas graduadas con una aguja,

extraer de forma aséptica de los viales necesarios el volumen de docetaxel 20 mg/ml correspondiente a la dosis necesaria para el paciente expresada en mg. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de Docetaxel Aurovitas 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Para dosis inferiores a 192 mg de docetaxel, inyectar el volumen necesario de docetaxel 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión en una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml conteniendo 250 ml de solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para perfusión o solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Para dosis superiores a 192 mg de docetaxel, se necesitan más de 250 ml de solución de perfusión, dado que la concentración máxima de docetaxel es 0,74 mg por ml de solución para perfusión.

Mezclar manualmente el frasco o bolsa de infusión mediante un balanceo. La solución diluida debe utilizarse dentro de las 8 horas siguientes, debiéndose administrar asépticamente como una perfusión de 1 hora a temperatura ambiente y con unas condiciones normales de luz.

Administración

Para las instrucciones de administración, ver la sección 4.2.

Como con todos los productos parenterales, este medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de su uso, rechazándose las soluciones que presenten un precipitado.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.635

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

Fecha de la primera autorización: 14 de julio de 2010

Renovación de la autorización: 27 de diciembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2018