

**ANEXO I**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Teva 20 mg /0,72 ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Docetaxel Teva 20 mg /0,72 ml concentrado contiene 20 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de concentrado contiene un 25,1% (p/p) de etanol anhidro (181 mg de etanol anhidro).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

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

El disolvente es una solución incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

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

- cáncer de mama operable de nódulos positivos
- cáncer de mama operable de nódulos negativos.

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

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

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

### Cáncer de próstata

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

### Adenocarcinoma gástrico

Docetaxel Teva 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 Teva 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).

### Posología

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

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

Para reducir el riesgo de toxicidades hematológicas, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

### Cáncer de mama

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

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

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó

al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

#### Cáncer de próstata

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

#### Adenocarcinoma gástrico

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

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

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los 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/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

### General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

### Terapia adyuvante para cáncer de mama

En pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m<sup>2</sup> para todos los ciclos posteriores (ver secciones 4.4 y 4.8). A los pacientes que desarrollen estomatitis Grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

### En combinación con cisplatino

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

### En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad de 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 de 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 continuando el tratamiento con 55 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

Para las modificaciones poso lógicas de trastuzumab, ver la ficha técnica de trastuzumab.

### En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia Grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4). Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

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

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

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 alteración hepática

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

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

#### Población pediátrica

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

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

#### Pacientes de edad avanzada

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

### Método de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

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

### Hematología

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

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

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

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

### Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier

momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones 4.2, 4.4 Hematología y 4.8).

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

#### Reacciones cutáneas

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

#### Retención de líquidos

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

#### Trastornos respiratorios

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

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.



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

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema Nervioso

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

#### Toxicidad cardiaca

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

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

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

Se recomienda una evaluación cardíaca inicial.

#### Trastornos oculares

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

#### Segundas neoplasias primarias

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

#### Otras

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

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

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

#### Neutropenia comprometida

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

#### Reacciones gastrointestinales

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

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

#### Pacientes con 4 ó + nódulos

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

#### Excipientes

Este medicamento contiene un 25,1 % (p/p) de etanol anhidro (alcohol), es decir hasta 181 mg de etanol anhidro por vial de disolvente, equivalente a 4,6 ml de cerveza o 1,9 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y 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**

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

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

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

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

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

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

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

##### Embarazo

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

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

##### Lactancia

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

## Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

## Fertilidad

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

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

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

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

## **4.8 Reacciones adversas**

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

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

- 1.312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1.276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

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

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

frecuencia.

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### Trastornos del sistema nervioso

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

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

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

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

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena. Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver sección 4.4).

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

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

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA                        | Reacciones adversas muy frecuentes                                       | Reacciones adversas frecuentes   | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|--|--|-------------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Retención de líquidos (grave: 6,5%);<br>Astenia (grave: 11,2%);<br>Dolor | Reacción en la zona de perfusión;<br>Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)  |                                     |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<5%);<br>Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<4%);<br>Aumento de AST G3/4 (<3%);<br>Aumento de ALT G3/4 (<2%) |                                     |

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

*Trastornos del sistema nervioso*

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

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

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA      | Reacciones adversas muy frecuentes  | Reacciones adversas frecuentes |
|---|---|--------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Infecciones (G3/4: 5%)  |                                |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 54,2%);<br>Anemia (G3/4: 10,8%);<br>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%);<br>Estomatitis (G3/4: 1,7%);<br>Vómitos (G3/4: 0,8%);<br>Diarrea (G3/4: 1,7%) | Estreñimiento                                |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia;<br>Reacciones cutáneas (G3/4: 0,8%)   | Alteraciones de las uñas (grave: 0,8%)       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |   | Mialgia                                      |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 12,4%);<br>Retención de líquidos (grave: 0,8%);<br>Dolor                            |  |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2%) |

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección (G3/4: 7,8%)  |                                       |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G4: 91,7%);<br>Anemia (G3/4: 9,4%);<br>Neutropenia febril;<br>Trombocitopenia (G4: 0,8%) |                                       |  |
| Trastornos del sistema inmunológico               |   | Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)        |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición      |   | Anorexia                              |  |



| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>                |
|---|---|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)  | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)  |   |
| Trastornos cardiacos  |   | Fallo cardiaco;<br>Arritmia (no grave)   |   |
| Trastornos vasculares   |   |  | Hipotensión   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas (G3/4: 5%);<br>Estomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Diarrea (G3/4: 6,2%);<br>Vómitos (G3/4: 5%);<br>Estreñimiento |  |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia;<br>Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%);<br>Reacciones cutáneas (no grave)                            |  |   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |   | Mialgia  |   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 8,1%);<br>Retención de líquidos (grave: 1,2%);<br>Dolor   | Reacción en la zona de perfusión   |   |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2,5%);<br>Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%) | Aumento de AST G3/4 (< 1%);<br>Aumento de ALT G3/4 (< 1%) |

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>                                      | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|--|---------------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección (G3/4: 5,7%)   |                                       |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anemia (G3/4: 6,9%);<br>Trombocitopenia (G4: 0,5%) | Neutropenia febril                    |  |

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica |                                       |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición      | Anorexia  |                                       |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos  | Insomnio  |                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia   |                                       |
| Trastornos oculares   | Aumento del lagrimeo; conjuntivitis   |                                       |
| Trastornos cardíacos  |   | Fallo cardíaco                        |
| Trastornos vasculares   | Linfoedema  |                                       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea   |                                       |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal   |                                       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas   |                                       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda   |                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos | Letargo                               |
| Exploraciones complementarias                                     | Aumento de peso   |                                       |

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

*Trastornos cardíacos*

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>  |
|---|--|--|
| Infecciones e infestaciones                                       |  | Candidiasis oral (G3/4: < 1 %)   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Neutropenia (G3/4: 63%);<br>Anemia (G3/4: 10%)   | Trombocitopenia (G3/4: 3%)   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Anorexia (G3/4: 1%);<br>Disminución del apetito  | Deshidratación (G3/4: 2%);   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Disgeusia (G3/4: < 1 %);<br>Parestesia (G3/4: < 1 %)   | Mareos;<br>Cefalea (G3/4: < 1%);<br>Neuropatía periférica  |
| Trastornos oculares   | Aumento del lagrimeo   |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)   | Disnea (G3/4: 1%);<br>Tos (G3/4: < 1 %);<br>Epistaxis (G3/4: < 1%)                                   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Estomatitis (G3/4: 18%);<br>Diarrea (G3/4: 14%);<br>Náuseas (G3/4: 6%);<br>Vómitos (G3/4: 4%);<br>Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%);<br>Dispepsia | Dolor abdominal superior;<br>Sequedad de boca  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Síndrome mano-pie (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)  | Dermatitis;<br>Rash eritematoso (G3/4: < 1 %);<br>Decoloración de las uñas;<br>Onicolisis (G3/4: 1%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia (G3/4: 2%);<br>Artralgia (G3/4: 1 %)   | Dolor en extremidades (G3/4: < 1 %);<br>Dolor de espalda (G3/4: 1%)                                  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 3%);<br>Pirexia (G3/4: 1%);<br>Fatiga/debilidad (G3/4: 5%);<br>Edema periférico (G3/4: 1 %)   | Letargo;<br>Dolor  |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Reducción de peso;<br>Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)                                     |

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>       | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>                |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección (G3/4: 3,3%)                          |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Anemia (G3/4: 4,9%) | Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%);<br>Neutropenia febril |

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

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>              | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>                                  |
|---|--|--|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Anorexia (G3/4: 1,5%)  |  |   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Disgeusia (G3/4: 0,6%);<br>Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)   | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)            | Síncope (G3/4: 0%);<br>Neurotoxicidad (G3/4: 0%);<br>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%);<br>Flebitis (G3/4: 0%)     | Linfedema (G3/4: 0%)  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |  | Tos (G3/4: 0%)                                     |   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas (G3/4: 5,0%);<br>Estomatitis (G3/4: 6,0%);<br>Vómitos (G3/4: 4,2%);<br>Diarrea (G3/4: 3,4%);<br>Estreñimiento (G3/4: 0,5%) | Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)                       |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia persistente (<3%);<br>Alteración de la piel (G3/4: 0,6%);<br>Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)                        |  |   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia (G3/4: 0,7%);<br>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%);<br>Pirexia (G3/4: NA);<br>Edema periférico (G3/4: 0,2%)   |  |   |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Aumento de peso (G3/4: 0%);<br>Disminución de peso |   |

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA | Reacciones adversas muy frecuentes | Reacciones adversas frecuentes | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
|  |                                    | (G3/4: 0,2%)                   |                                     |

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

*Trastornos del sistema nervioso*

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

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

*Trastornos cardiacos*

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

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

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

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

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

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

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

#### *Complicaciones neutropénicas*

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

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



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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>  |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones                                       | Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%).  |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Anemia (G3/4: 20,9%); Neutropenia (G3/4: 83,2%); Trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril |  |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)  |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Anorexia (G3/4: 11,7%)  |  |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)  | Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)   |
| Trastornos oculares   |   | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)  |
| Trastornos del oído y del laberinto                               |   | Audición alterada (G3/4: 0%)   |
| Trastornos cardiacos  |   | Arritmia (G3/4: 1,0%).   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Diarrea (G3/4: 19,7%); Náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)      | Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,7%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia (G3/4: 4,0%)   | Rash picor (G3/4: 0,7%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%); Descamación cutánea (G3/4: 0%)                 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 19,0%); Fiebre (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%)     |  |

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>        | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|--|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones                              | Infección (G3/4: 6,3%);<br>Infección neutropénica   |   |  |
| Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) |   | Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)   |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático          | Neutropenia (G3/4: 76,3%);<br>Anemia (G3/4: 9,2%);<br>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;<br>Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)                                 | Mareos  |  |
| Trastornos oculares                                      |   | Aumento del lagrimeo;<br>Conjuntivitis  |  |
| Trastornos del oído y del laberinto                      |   | Audición alterada   |  |
| Trastornos cardiacos                                     |   | Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);   | Arritmia (G3/4: 0,6%)                      |
| Trastornos vasculares                                    |   | Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)   |  |
| Trastornos gastrointestinales                            | Náuseas (G3/4: 0,6%);<br>Estomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Diarrea (G3/4: 2,9%);<br>Vómitos (G3/4: 0,6%) | Estreñimiento<br>Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%);<br>Dolor abdominal;<br>Dispepsia;<br>Hemorragia |  |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>                                       | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|--|---|--|
|   |  | gastrointestinal (G3/4: 0,6%)   |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia (G3/4: 10,9%)   | Rash con picor;<br>Sequedad de la piel;<br>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%)<br>Piresis (G3/4: 0,6%);<br>Retención de líquidos;<br>Edema |   |  |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Aumento de peso   |  |

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>        | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>                             | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones                              | Infección (G3/4: 3,6%)   | Infección neutropénica  |  |
| Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) |  | Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)                           |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático          | Neutropenia (G3/4: 83,5%);<br>Anemia (G3/4: 12,4%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 4,0%);<br>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%);<br>Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)                           | Mareos (G3/4: 2,0%);<br>Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%) |  |
| Trastornos oculares                                      |  | Aumento del lagrimeo  | Conjuntivitis                              |

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

### Experiencia post-comercialización

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

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

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

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

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

#### *Trastornos oculares*

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

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

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

#### *Trastornos cardiacos*

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

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

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

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

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

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

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

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

En muy raras ocasiones se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos efectos. Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

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

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD 02

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

humanos.

## Eficacia y seguridad clínica

### Cáncer de mama

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

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

Los datos de un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos y KPS  $\geq$  80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 46+), se aleatorizaron 1.491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia comprometida (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC.

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

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

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

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

|  | <b>Supervivencia libre de enfermedad</b> | <b>Supervivencia global</b> |
|--|--|-----------------------------|
|--|--|-----------------------------|

| Subgrupo de pacientes          | Número de pacientes | Razón de riesgos* | IC95%     | p=     | Razón de riesgos* | IC95%     | p=     |
|--------------------------------|---------------------|-------------------|-----------|--------|-------------------|-----------|--------|
| <b>N° de nódulos positivos</b> |                     |                   |           |        |                   |           |        |
| Total                          | 745                 | 0,80              | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74              | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3                            | 467                 | 0,72              | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62              | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+                             | 278                 | 0,87              | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87              | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos negativos candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1.060 pacientes para recibir bien Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable de nódulos negativos 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 (tiempo de seguimiento mediano de 77 meses). El análisis actualizado se realizó cuando todos los pacientes llegaron a su visita de seguimiento de los 10 años (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) (a menos que tuvieran un acontecimiento de SLE o salieran del seguimiento anteriormente). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

|                  | TAC     | FAC     | Razón de riesgos (TAC/FAC) |                   |
|------------------|---------|---------|----------------------------|-------------------|
| <b>Subgrupos</b> | (n=539) | (n=521) | (95% CI)                   | <b>valor de p</b> |

|   |                   |                   |                          |        |
|---|-------------------|-------------------|--------------------------|--------|
| Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia <sup>a</sup> |                   |                   |                          |        |
| No  | 18/214<br>(8,4%)  | 26/227<br>(11,5%) | 0,796<br>(0,434 - 1,459) | 0,4593 |
| Sí  | 48/325<br>(14,8%) | 69/294<br>(23,5%) | 0,606<br>(0,42 - 0,877)  | 0,0072 |

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

#### *Docetaxel en monoterapia.*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Docetaxel en combinación con doxorubicina*

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

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

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

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

#### *Docetaxel en combinación con trastuzumab*

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

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

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

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

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

### *Docetaxel en combinación con capecitabina*

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

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

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

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%).

El uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos no morfínicos (p < 0,01) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p = 0,06) y radioterapia (p < 0,01) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte.

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

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

En un estudio en fase III, se aleatorizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no reseccable, con un índice de Karnofsky  $\geq 70\%$ , que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

|   |      |      |   |
|---|------|------|---|
| Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas): | 22,0 | 23,0 | Razón de riesgos: 1,032<br>[IC 95%: 0,876; 1,216]           |
| Tasa de respuesta global (%):                     | 31,6 | 24,5 | Diferencia entre tratamientos: 7,1 %<br>[IC 95%: 0,7; 13,5] |

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

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

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

### Cáncer de próstata

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

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

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

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

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

|                                       |            |            |            |
|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| <i>Número de pacientes</i>            | 141        | 134        | 137        |
| <i>Tasa de respuesta al tumor (%)</i> | 12,1       | 8,,2       | 6,6        |
| <i>IC 95%</i>                         | (7,2-18,6) | (4,2-14,2) | (3,0-12,1) |
| <i>valor-p *</i>                      | 0,1112     | 0,5853     | --         |

†Stratified log rank test

\*Proporción para la significación estadística = 0,0175

\*\* PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

### Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF.

La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del brazo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

#### Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

| <b>Variable</b>                                       | <b>TCF</b><br>n= 221             | <b>CF</b><br>n=224 |
|---|----------------------------------|--------------------|
| Mediana del TTP (meses)<br>(IC 95%)                   | 5,6<br>(4,86-5,91)               | 3,7<br>(3,45-4,47) |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)<br>Valor-p*              | 1,473<br>(1,189-1,825)<br>0,0004 |                    |
| Mediana de la supervivencia (meses)<br>(IC 95%)       | 9,2<br>(8,38-10,58)              | 8,6<br>(7,16-9,46) |
| Estimación a los 2 años (%)                           | 18,4                             | 8,8                |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)<br>Valor-p*              | 1,293<br>(1,041-1,606)<br>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

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

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

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

### Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este ensayo, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron  $75 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel (T) seguido de  $75 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino (P), seguido de  $750 \text{ mg/m}^2$  de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (TPF/RT). Los pacientes del brazo comparador recibieron  $100 \text{ mg/m}^2$  de cisplatino (P), seguido de  $1.000 \text{ mg/m}^2$  de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). La radioterapia locorregional se administró bien con un fraccionado convencional ( $1,8 \text{ Gy}-2,0$  una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del brazo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF,  $p = 0,0042$  (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una  $p = 0,0128$ . Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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

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

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

\*\*Test Log rank

\*\*\*Test Chi-cuadrado

#### *Parámetros de calidad de vida*

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

#### *Parámetros de beneficio clínico*

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de



curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT). Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltajeo, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 Gy al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de 70-72 Gy). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT. Todos los pacientes del brazo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del ensayo, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, p = 0,0058) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank p = 0,004. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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

|  |                     |                     |
|--|---------------------|---------------------|
| Mejor respuesta global (RC + RP) al tratamiento en estudio [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%) (IC 95%) | 76,5<br>(70,8-81,5) | 71,5<br>(65,5-77,1) |
| Valor-p***   | 0,209               |                     |

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

\*test log-rank no ajustado

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

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

NA-no aplica

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

#### *Edad y sexo*

Se ha realizado con docetaxel el análisis farmacocinético de una población de 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo eran muy próximos a los estimados a partir de los estudios de fase 1. La farmacocinética del docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

#### *Insuficiencia hepática*

En un pequeño número de pacientes (n = 23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia

hepática de leve a moderada (GOT y GPT  $\geq 1,5$  veces el límite superior del rango normal, junto con fosfatasa alcalina  $\geq 2,5$  veces el límite superior del rango normal), el aclaramiento total descendió hasta un 27% de media (ver sección 4.2).

#### *Retención de líquidos*

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

#### Tratamiento combinado

##### *Doxorubicina*

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

##### *Capecitabina*

El estudio en fase 1 para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ( $C_{\max}$  y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

##### *Cisplatino*

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

##### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

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

##### *Prednisona y dexametasona*

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

##### *Prednisona*

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

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

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

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

Los efectos no deseados sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Vial de concentrado:

Polisorbato 80  
Etanol anhidro

Vial de disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Periodo de validez

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

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:

- un vial de concentrado y
- un vial de disolvente.
- Vial de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado para solución para perfusión  
Vial de 6 ml, de vidrio transparente de Clase I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.

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

Vial de disolvente

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

El vial de disolvente contiene 1,28 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado:

1,71 ml). La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado para solución para perfusión, asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

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

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

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

### Preparación para la administración intravenosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La solución para perfusión de Docetaxel Teva debe ser utilizada dentro de un periodo de 4 horas y debe

ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/09/611/001

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

Fecha de la primera autorización: 26 Enero de 2010  
Fecha de la última renovación: 22 de Mayo de 2014

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

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado contiene 80 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de concentrado contiene un 25,1% (p/p) de etanol anhidro (723 mg de etanol anhidro).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

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

El disolvente es una solución incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de mama

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

- cáncer de mama operable de nódulos positivos
- cáncer de mama operable de nódulos negativos.

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

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

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

### Cáncer de próstata

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

### Adenocarcinoma gástrico

Docetaxel Teva 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 Teva 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).

### Posología

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

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

Para reducir el riesgo de toxicidades hematológicas, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

### Cáncer de mama

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

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

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó



al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la dosis y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico

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

#### Cáncer de próstata

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

#### Adenocarcinoma gástrico

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

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

#### Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (previa y posteriormente a la administración de cisplatino). Se puede emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los 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/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.
- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)  
Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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

#### Ajustes de dosis durante el tratamiento

### General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm<sup>3</sup>. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m<sup>2</sup> a 75 mg/m<sup>2</sup> y/o de 75 mg/m<sup>2</sup> a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m<sup>2</sup>, el tratamiento debe interrumpirse.

### Terapia adyuvante para cáncer de mama

En pacientes que reciban docetaxel-doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) como terapia adyuvante para cáncer de mama, debe considerarse el uso de G-CSF en profilaxis primaria. En los pacientes que presenten neutropenia febril y/o infección neutropénica, la dosis de docetaxel se debe reducir a 60 mg/m<sup>2</sup> para todos los ciclos posteriores (ver secciones 4.4 y 4.8). A los pacientes que desarrollen estomatitis Grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis a 60 mg/m<sup>2</sup>.

### En combinación con cisplatino

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

### En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad de 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 de 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 continuando el tratamiento con 55 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

Para las modificaciones poso lógicas de trastuzumab, ver la ficha técnica de trastuzumab.

### En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia Grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m<sup>2</sup>. Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperen a un nivel mayor de 100.000 células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (ver sección 4.4). Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

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

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

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 alteración hepática*

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

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

##### *Población pediátrica*

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

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

##### *Pacientes de edad avanzada*

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada. Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

### Método de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

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

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

### Hematología

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

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

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

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

### Reacciones gastrointestinales

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

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

#### Reacciones de hipersensibilidad

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

#### Reacciones cutáneas

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

#### Retención de líquidos

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

#### Trastornos respiratorios

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

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el

docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

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

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Sistema Nervioso

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

#### Toxicidad cardiaca

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

Cuando los pacientes son susceptibles de tratamiento con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben someterse a una evaluación 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.

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

Se recomienda una evaluación cardiaca inicial.

#### Trastornos oculares

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

#### Segundas neoplasias primarias

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

#### Otras

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

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

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

#### Neutropenia comprometida

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

#### Reacciones gastrointestinales

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

#### Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

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

#### Pacientes con 4 ó + nódulos

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

#### Excipientes

Este medicamento contiene un 25,1 % (p/p) de etanol anhidro (alcohol), es decir hasta 723 mg de etanol anhidro por vial de disolvente, equivalente a 18,3 ml de cerveza o 7,6 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y 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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

### Embarazo

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

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

### Lactancia



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

### Fertilidad

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

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

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

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

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

- 1.312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1.276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).

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

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

frecuencia.

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

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

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

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

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

#### Trastornos del sistema nervioso

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

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

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

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

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena. Se ha comunicado retención de líquidos, incluyendo casos de edema periférico y, con menor frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 ó más kg. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y en gravedad (ver sección 4.4).

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>      | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|--|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones                            | Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)   | Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)  |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático        | Neutropenia (G4: 76,4%);<br>Anemia (G3/4: 8,9%);<br>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%);<br>Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%);<br>Disgeusia (grave: 0,07%) |   |  |
| Trastornos cardíacos                                   |   | Arritmia (G3/4: 0,7%)   | Fallo cardíaco                             |
| Trastornos vasculares                                  |   | Hipotensión;<br>Hipertensión;<br>Hemorragia   |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | Disnea (grave: 2,7%)  |   |  |
| Trastornos gastrointestinales                          | Estomatitis (G3/4: 5,3%);<br>Diarrea (G3/4: 4%);<br>Náuseas (G3/4: 4%);<br>Vómitos (G3/4: 3%)                       | Estreñimiento (grave: 0,2%);<br>Dolor abdominal (grave: 1%);<br>Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%) | Esofagitis (grave: 0,4%)                   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Alopecia;<br>Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%);<br>Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)                            |   |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia (grave: 1,4%)   | Artralgia   |  |

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA                        | Reacciones adversas muy frecuentes                                       | Reacciones adversas frecuentes   | Reacciones adversas poco frecuentes |
|---|--|--|-------------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Retención de líquidos (grave: 6,5%);<br>Astenia (grave: 11,2%);<br>Dolor | Reacción en la zona de perfusión;<br>Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)  |                                     |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<5%);<br>Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<4%);<br>Aumento de AST G3/4 (<3%);<br>Aumento de ALT G3/4 (<2%) |                                     |

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

*Trastornos del sistema nervioso*

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

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

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA      | Reacciones adversas muy frecuentes  | Reacciones adversas frecuentes |
|---|---|--------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Infecciones (G3/4: 5%)  |                                |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia (G4: 54,2%);<br>Anemia (G3/4: 10,8%);<br>Trombocitopenia (G4: 1,7%) | Neutropenia febril             |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>       |
|---|---|---|
| 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%);<br>Estomatitis (G3/4: 1,7%);<br>Vómitos (G3/4: 0,8%);<br>Diarrea (G3/4: 1,7%) | Estreñimiento                               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia;<br>Reacciones cutáneas (G3/4: 0,8%)   | Alteraciones de las uñas (grave: 0,8%)      |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |   | Mialgia                                     |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 12,4%);<br>Retención de líquidos (grave: 0,8%);<br>Dolor                            |   |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2%) |

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección (G3/4: 7,8%)  |                                       |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G4: 91,7%);<br>Anemia (G3/4: 9,4%);<br>Neutropenia febril;<br>Trombocitopenia (G4: 0,8%) |                                       |  |
| Trastornos del sistema inmunológico               |   | Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)        |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición      |   | Anorexia                              |  |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>              |
|---|---|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)  | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)  |   |
| Trastornos cardiacos  |   | Fallo cardiaco;<br>Arritmia (no grave)   |   |
| Trastornos vasculares   |   |  | Hipotensión   |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas (G3/4: 5%);<br>Estomatitis (G3/4: 7,8%);<br>Diarrea (G3/4: 6,2%);<br>Vómitos (G3/4: 5%);<br>Estreñimiento |  |   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia;<br>Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%);<br>Reacciones cutáneas (no grave)                            |  |   |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |   | Mialgia  |   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (grave: 8,1%);<br>Retención de líquidos (grave: 1,2%);<br>Dolor   | Reacción en la zona de perfusión   |   |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (<2,5%);<br>Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (<2,5%) | Aumento de AST G3/4 (<1%);<br>Aumento de ALT G3/4 (<1%) |

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>                                      | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|--|---------------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección (G3/4: 5,7%)   |                                       |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Anemia (G3/4: 6,9%);<br>Trombocitopenia (G4: 0,5%) | Neutropenia febril                    |  |

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica |                                       |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición      | Anorexia  |                                       |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos  | Insomnio  |                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia   |                                       |
| Trastornos oculares   | Aumento del lagrimeo; conjuntivitis   |                                       |
| Trastornos cardíacos  |   | Fallo cardíaco                        |
| Trastornos vasculares   | Linfoedema  |                                       |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Epistaxis; Dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea   |                                       |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas; Diarrea; Vómitos; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal   |                                       |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia; Eritema; Rash; Alteraciones de las uñas   |                                       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor de espalda   |                                       |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos | Letargo                               |
| Exploraciones complementarias                                     | Aumento de peso   |                                       |

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

*Trastornos cardíacos*

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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



| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>  |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones                                       |   | Candidiasis oral (G3/4: <1%)   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Neutropenia (G3/4: 63%);<br>Anemia (G3/4: 10%)  | Trombocitopenia (G3/4: 3%)   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Anorexia (G3/4: 1 %);<br>Disminución del apetito  | Deshidratación (G3/4: 2%);   |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Disgeusia (G3/4: <1%);<br>Parestesia (G3/4: <1%)  | Mareos;<br>Cefalea (G3/4: <1%);<br>Neuropatía periférica   |
| Trastornos oculares   | Aumento del lagrimeo  |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)  | Disnea (G3/4: 1%);<br>Tos (G3/4: <1%);<br>Epistaxis (G3/4: <1%)                                  |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Estomatitis (G3/4: 18%);<br>Diarrea (G3/4: 14%);<br>Náuseas (G3/4: 6%);<br>Vómitos (G3/4: 4%);<br>Estreñimiento (G3/4: 1 %); Dolor abdominal (G3/4: 2%);<br>Dispepsia | Dolor abdominal superior;<br>Sequedad de boca  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Síndrome mano-pie (G3/4: 24%);<br>Alopecia (G3/4: 6%);<br>Alteraciones de las uñas (G3/4: 2%)   | Dermatitis;<br>Rash eritematoso (G3/4: <1%);<br>Decoloración de las uñas;<br>Onicosis (G3/4: 1%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia (G3/4: 2%);<br>Artralgia (G3/4: 1%)   | Dolor en extremidades (G3/4: <1%);<br>Dolor de espalda (G3/4: 1%)                                |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia (G3/4: 3%);<br>Pirexia (G3/4: 1%);<br>Fatiga/debilidad (G3/4: 5%);<br>Edema periférico (G3/4: 1%)   | Letargo;<br>Dolor  |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Reducción de peso;<br>Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)                                 |

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>       | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>                |
|---|---|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección (G3/4: 3,3%)                          |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Neutropenia (G3/4: 32%);<br>Anemia (G3/4: 4,9%) | Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%);<br>Neutropenia febril |

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

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>                           | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b>                                 |
|---|--|---|--|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Anorexia (G3/4: 1,5%)  |   |  |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Disgeusia (G3/4: 0,6%);<br>Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)   | Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)                         | Síncope (G3/4: 0%)<br>Neurotoxicidad (G3/4: 0%);<br>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%);<br>Flebitis (G3/4: 0%);                 | Linfedema (G3/4: 0%)   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               |  | Tos (G3/4: 0%)  |  |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas (G3/4: 5,0%);<br>Estomatitis (G3/4: 6,0%);<br>Vómitos (G3/4: 4,2%);<br>Diarrea (G3/4: 3,4%);<br>Estreñimiento (G3/4: 0,5%) | Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)                                    |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia persistente (<3%);<br>Alteración de la piel (G3/4: 0,6%);<br>Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)                        |   |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            | Mialgia (G3/4: 0,7%);<br>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%);<br>Pirexia (G3/4: NA);<br>Edema periférico (G3/4: 0,2%)   |   |  |
| Exploraciones complementarias                                     |  | Aumento de peso (G3/4: 0%);<br>Disminución de peso (G3/4: 0,2%) |  |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas frecuentes</b> | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|---|---------------------------------------|--|
|   |   |                                       |  |

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

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

#### *Trastornos cardiacos*

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

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

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

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

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

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

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

En el estudio TAX316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el brazo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el brazo FAC. Se observó que la

amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el brazo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el brazo FAC.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico*

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

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

#### *Complicaciones neutropénicas*

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

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

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

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

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b> | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>  |
|---|--|--|
| Infecciones e infestaciones                       | Infección neutropénica;  |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático   | Anemia (G3/4: 20,9%);<br>Neutropenia (G3/4: 83,2%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 8,8%);<br>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%);<br>Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)  |
| Trastornos oculares                               |  | Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)  |
| Trastornos del oído y del laberinto               |  | Audición alterada (G3/4: 0%)   |
| Trastornos cardiacos                              |  | Arritmia (G3/4: 1,0%).   |
| Trastornos gastrointestinales                     | Diarrea (G3/4: 19,7%);<br>Náuseas (G3/4: 16%);<br>Estomatitis (G3/4: 23,7%);<br>Vómitos (G3/4: 14,3%)      | Estreñimiento (G3/4: 1,0%);<br>Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%);<br>Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,7%) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo     | Alopecia (G3/4: 4,0%)  | Rash picor (G3/4: 0,7%);<br>Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,7%);<br>Descamación cutánea (G3/4: 0%)                 |

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA                        | Reacciones adversas muy frecuentes  | Reacciones adversas frecuentes |
|---|---|--------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Letargo (G3/4: 19,0%);<br>Fiebre (G3/4: 2,3%);<br>Retención de líquidos (grave/amenaza de vida: 1%) |                                |

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

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

| Sistema de clasificación de órganos MedDRA               | Reacciones adversas muy frecuentes   | Reacciones adversas frecuentes          | Reacciones adversas poco frecuentes |
|--|--|---|-------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                              | Infección (G3/4: 6,3%);<br>Infección neutropénica                                  |   |                                     |
| Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) |  | Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%) |                                     |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático          | Neutropenia (G3/4: 76,3%);<br>Anemia (G3/4: 9,2%);<br>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;<br>Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)                | Mareos                                  |                                     |
| Trastornos oculares                                      |  | Aumento del lagrimeo;<br>Conjuntivitis  |                                     |
| Trastornos del oído y del laberinto                      |  | Audición alterada                       |                                     |

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>                 | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|---|---|---|--|
| Trastornos cardiacos  |   | Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);   | Arritmia (G3/4: 0,6%)                      |
| Trastornos vasculares   |   | Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)   |  |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas (G3/4: 0,6%);<br>Estomatitis (G3/4: 4,0%);<br>Diarrea (G3/4: 2,9%);<br>Vómitos (G3/4: 0,6%) | Estreñimiento<br>Esofagitis/ disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%);<br>Dolor abdominal;<br>Dispepsia;<br>Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%) |  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Alopecia (G3/4: 10,9%)  | Rash con picor;<br>Sequedad de la piel;<br>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%)<br>Piresis (G3/4: 0,6%);<br>Retención de líquidos;<br>Edema                    |   |  |
| Exploraciones complementarias                                     |   | Aumento de peso   |  |

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

| <b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>        | <b>Reacciones adversas muy frecuentes</b>  | <b>Reacciones adversas frecuentes</b>   | <b>Reacciones adversas poco frecuentes</b> |
|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones                              | Infección (G3/4: 3,6%)   | Infección neutropénica                  |  |
| Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos) |  | Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%) |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático          | Neutropenia (G3/4: 83,5%);<br>Anemia (G3/4: 12,4%);<br>Trombocitopenia (G3/4: 4,0%);<br>Neutropenia febril |   |  |
| Trastornos del sistema inmunológico                      |  |   | Hipersensibilidad                          |
| Trastornos del metabolismo y de la                       | Anorexia (G3/4: 12,0%)   |   |  |



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

### Experiencia post-comercialización

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

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

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

Se ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado

coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

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

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

#### *Trastornos oculares*

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

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

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

#### *Trastornos cardiacos*

Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.

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

#### *Trastornos vasculares*

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

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

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

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

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

#### *Trastornos hepatobiliares*

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

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

En muy raras ocasiones se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos

efectos. Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico.

Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

#### *Trastornos renales y urinarios*

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

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

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Taxanos, Código ATC: L01CD 02

#### Mecanismo de acción

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

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

### Efectos farmacodinámicos

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

### Eficacia y seguridad clínica

#### Cáncer de mama

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

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

Los datos de un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos y KPS  $\geq 80\%$ , entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4 ó +), se aleatorizaron 1.491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia comprometida (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección). Los pacientes del grupo TAC recibieron profilaxis antibiótica consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral 2 veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o equivalente. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC. Se realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

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

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

| Subgrupo de pacientes          | Número de pacientes | Supervivencia libre de enfermedad |           |        | Supervivencia global |           |        |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
|                                |                     | Razón de riesgos*                 | IC95%     | p=     | Razón de riesgos*    | IC95%     | p=     |
| <b>N° de nódulos positivos</b> |                     |                                   |           |        |                      |           |        |
| Total                          | 745                 | 0,80                              | 0,68-0,93 | 0,0043 | 0,74                 | 0,61-0,90 | 0,0020 |
| 1-3                            | 467                 | 0,72                              | 0,58-0,91 | 0,0047 | 0,62                 | 0,46-0,82 | 0,0008 |
| 4+                             | 278                 | 0,87                              | 0,70-1,09 | 0,2290 | 0,87                 | 0,67-1,12 | 0,2746 |

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

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos negativos candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1.060 pacientes para recibir bien Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados 1 hora después de 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), ó 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina seguidos de 500 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo y 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable de nódulos negativos 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 (tiempo de seguimiento mediano de 77 meses). El análisis actualizado se realizó cuando todos los pacientes llegaron a su visita de seguimiento de los 10 años (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) (a menos que tuvieran un acontecimiento de SLE o salieran del seguimiento anteriormente). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

En el tiempo mediano de seguimiento de 77 meses, se ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,68; IC 95% (0,49-0,93), p=0,01).). En el tiempo mediano de seguimiento de 10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 % de reducción del riesgo de recaídas

comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,84, IC 95 % (0,65-1,68), p=0,1646). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

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

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

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

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

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

| Subgrupo de pacientes                  | Número de pacientes en el grupo TAC | Supervivencia libre de enfermedad |           |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
|  |                                     | Razón de riesgos*                 | IC 95%    |
| <b>Total</b>                           | 539                                 | 0,68                              | 0,49-0,93 |
| <b>Categoría 1 de edad</b>             |                                     |                                   |           |
| <50 años                               | 260                                 | 0,67                              | 0,43-1,05 |
| ≥50 años                               | 279                                 | 0,67                              | 0,43-1,05 |
| <b>Categoría 2 de edad</b>             |                                     |                                   |           |
| <35 años                               | 42                                  | 0,31                              | 0,11-0,89 |
| ≥35 años                               | 497                                 | 0,73                              | 0,52-1,01 |
| <b>Estado del receptor hormonal</b>    |                                     |                                   |           |
| Negativo                               | 195                                 | 0,7                               | 0,45-1,1  |
| Positivo                               | 344                                 | 0,62                              | 0,4-0,97  |
| <b>Tamaño del tumor</b>                |                                     |                                   |           |
| <2 cm                                  | 285                                 | 0,69                              | 0,43-1,1  |
| >2 cm                                  | 254                                 | 0,68                              | 0,45-1,04 |
| <b>Grado histológico</b>               |                                     |                                   |           |
| Grado1 (incluidos grados no valorados) | 64                                  | 0,79                              | 0,24-2,6  |
| Grado 2                                | 216                                 | 0,77                              | 0,46-1,3  |
| Grado 3                                | 259                                 | 0,59                              | 0,39-0,9  |
| <b>Estado menopáusico</b>              |                                     |                                   |           |
| Pre-Menopáusico                        | 285                                 | 0,64                              | 0,40-1    |
| Post-Menopáusico                       | 254                                 | 0,72                              | 0,47-1,12 |

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

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

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

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

#### *Docetaxel en monoterapia.*

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

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

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

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

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

semanas.

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

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

#### *Docetaxel en combinación con doxorubicina*

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

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

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

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

#### *Docetaxel en combinación con trastuzumab*

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

| <b>Parámetro</b>  | <b>Docetaxel con trastuzumab<sup>1</sup><br/>n= 92</b> | <b>Docetaxel<sup>1</sup><br/>n= 94</b> |
|---|--|--|
| Tasa de respuesta<br>(IC 95%)                                 | 61%<br>(50-71)   | 34%<br>(25-45)                         |
| Mediana de la duración de la<br>respuesta (meses)<br>(IC 95%) | 11,4<br>(9,2-15,0)                                     | 5,1<br>(4,4-6,2)                       |



|  |                                |                                  |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Mediana del TTP (meses)<br>(IC 95%)                | 10,6<br>(7,6-12,9)             | 5,7<br>(5,0-6,5)                 |
| Mediana de la supervivencia<br>(meses)<br>(IC 95%) | 30,5 <sup>2</sup><br>(26,8-ne) | 22,1 <sup>2</sup><br>(17,6-28,9) |

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

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

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

#### *Docetaxel en combinación con capecitabina*

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas y capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina (p = 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (docetaxel + capecitabina) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); p = 0,0058. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina (p < 0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

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

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

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de supervivencia de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%).

El uso de analgésicos morfínicos (p < 0,01), analgésicos no morfínicos (p < 0,01) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p = 0,06) y radioterapia (p < 0,01) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte.

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

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

En un estudio en fase III, se aleatorizaron 1.218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no reseccable, con un índice de Karnofsky  $\geq$  70%, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

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

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

#### Cáncer de próstata

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

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

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

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

| <b>Variable</b>                     | <b><i>Docetaxel cada tres<br/>semanas</i></b> | <b><i>Docetaxel cada semana</i></b> | <b><i>Mitoxantrona cada tres<br/>semanas</i></b> |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------|--|
| Número de pacientes                 | 335   | 334                                 | 337  |
| Mediana de la supervivencia (meses) | 18,9  | 17,4                                | 16,5   |
| IC 95%                              | (17,0-21,2)                                   | (15,7-19,0)                         | (14,4-18,6)                                      |
| Razón de riesgos                    | 0,761   | 0,912                               | --   |
| IC 95%                              | (0,619-0,936)                                 | (0,747-1,113)                       | --   |
| valor-p <sub>†</sub> *              | 0,0094  | 0,3624                              | --   |

|                                 |             |             |             |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Número de pacientes             | 291         | 282         | 300         |
| Tasa de respuesta               |             |             |             |
| PSA** (%)                       | 45,4        | 47,9        | 31,7        |
| IC 95%                          | (39,5-51,3) | (41,9-53,9) | (26,4-37,3) |
| valor-p *                       | 0,0005      | < 0,0001    | --          |
| Número de pacientes             | 153         | 154         | 157         |
| Tasa de respuesta del dolor (%) | 34,6        | 31,2        | 21,7        |
| IC 95%                          | (27,1-42,7) | (24,0-39,1) | (15,5-28,9) |
| valor-p *                       | 0,0107      | 0,0798      | --          |
| Número de pacientes             | 141         | 134         | 137         |
| Tasa de respuesta al tumor (%)  | 12,1        | 8,,2        | 6,6         |
| IC 95%                          | (7,2-18,6)  | (4,2-14,2)  | (3,0-12,1)  |
| valor-p *                       | 0,1112      | 0,5853      | --          |

<sup>†</sup>Stratified log rank test

\*Proporción para la significación estadística = 0,0175

\*\* PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

### Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y 5-fluorouracilo (1.000 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF.

La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP). La reducción del riesgo de progresión fue del 32,1% y se asoció con un TTP significativamente más largo (p = 0,0004) a favor del brazo TCF. La supervivencia global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del brazo TCF, con un riesgo de reducción de la mortalidad del 22,7%. Los resultados de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

### Eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

| Variable                            | TCF<br>n= 221          | CF<br>n=224        |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Mediana del TTP (meses)<br>(IC 95%) | 5,6<br>(4,86-5,91)     | 3,7<br>(3,45-4,47) |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)        | 1,473<br>(1,189-1,825) |                    |
| Valor-p*                            | 0,0004                 |                    |

|  |                        |                    |
|--|------------------------|--------------------|
| Mediana de la supervivencia (meses)<br>(IC 95%)          | 9,2<br>(8,38-10,58)    | 8,6<br>(7,16-9,46) |
| Estimación a los 2 años (%)                              | 18,4                   | 8,8                |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)                             | 1,293<br>(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<br>respuesta global (%) | 16,7                   | 25,9               |

\* Test log rank no estratificado

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

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

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

### Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este ensayo, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T) seguido de 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (TPF/RT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), seguido de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ( $\geq 25\%$  de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). La radioterapia locorregional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del brazo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la

supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF,  $p = 0,0042$  (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una  $p = 0,0128$ . Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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

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

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

\*\*Test Log rank

\*\*\*Test Chi-cuadrado

*Parámetros de calidad de vida*

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

*Parámetros de beneficio clínico*

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

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

- **Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX324)**

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel (T), seguido de 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1.000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT).

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

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

| <b>Variable</b>  | <b>Docetaxel + Cis + 5- FU<br/>n=255</b> | <b>Cis + 5-FU<br/>n=246</b> |
|--|--|-----------------------------|
| Mediana de la supervivencia global (meses)<br>(IC 95%) | 70,6<br>(49,0-NA)                        | 30,1<br>(20,9-51,5)         |
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)                           | 0,70<br>(0,54-0,90)                      |                             |
| Valor-p*   | 0,0058                                   |                             |
| Mediana de SLP (meses)<br>(IC 95%)                     | 35,5<br>(19,3-NA)                        | 13,1<br>(10,6-20,2)         |

|   |                              |                     |
|---|------------------------------|---------------------|
| Razón de riesgos<br>(IC 95%)<br>Valor-p**   | 0,71<br>(0,56-0,90)<br>0,004 |                     |
| Mejor respuesta global (RC + RP) a la<br>quimioterapia (%)<br>(IC 95%)<br>Valor-p***  | 71,8<br>(65,8-77,2)          | 64,2<br>(57,9-70,2) |
|   | 0,070                        |                     |
| Mejor respuesta global (RC + RP) al<br>tratamiento en estudio [quimioterapia +/-<br>quimioradioterapia] (%)<br>(IC 95%)<br>Valor-p*** | 76,5<br>(70,8-81,5)          | 71,5<br>(65,5-77,1) |
|   | 0,209                        |                     |

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

\*test log-rank no ajustado

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

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

NA-no aplica

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

### *Edad y sexo*

Se ha realizado con docetaxel el análisis farmacocinético de una población de 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo eran muy próximos a los estimados a partir de los estudios de fase 1. La farmacocinética del docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

### *Insuficiencia hepática*

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

### *Retención de líquidos*

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

### Tratamiento combinado

#### *Doxorubicina*

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

#### *Capecitabina*

El estudio en fase 1 para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel ( $C_{max}$  y ABC) ni del docetaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, principal metabolito de capecitabina.

#### *Cisplatino*

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

#### *Cisplatino y 5-fluorouracilo*

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

#### *Prednisona y dexametasona*

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

#### *Prednisona*

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

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

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

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

Los efectos no deseados sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que



docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Vial de concentrado:

Polisorbato 80

Etanol anhidro

Vial de disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

Cada envase contiene:

- un vial de concentrado y
- un vial de disolvente.
- Vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado para solución para perfusión  
Vial de 15 ml, de vidrio transparente de Clase I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.

Este vial contiene 2,88 ml de una solución de 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 94,4 mg/3,40 ml), Este volumen de llenado se ha establecido durante el desarrollo de docetaxel para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la premezcla, debido a la

formación de espuma, la adhesión a las paredes del vial y los "volúmenes muertos". Este sobrellenado asegura que tras la dilución con todo el contenido del vial correspondiente de disolvente para docetaxel hay un volumen mínimo extraíble de la premezcla de 8 ml, que contienen 10 mg/ml de docetaxel, correspondientes a la cantidad declarada de 80 mg/2,88 ml por vial.

#### Vial de disolvente

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

El vial de disolvente contiene 5,12 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 6,29 ml). La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado para solución para perfusión, asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

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

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

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

#### Preparación para la administración intravenosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/09/611/002

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

Fecha de la primera autorización : 26 Enero de 2010  
Fecha de la última renovación: 22 de Mayo de 2014

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

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

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

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

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllo  
Hungría

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

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

No procede.

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

No procede.

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

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE-20 mg/0,72 ml**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG  
docetaxel

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

Cada vial de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado contiene 20 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Vial de concentrado de docetaxel:  
polisorbato 80, etanol anhidro (para mayor información consultar el prospecto).

Vial de disolvente:  
agua para preparaciones inyectables.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

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

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

Vía intravenosa.

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**



CITOTÓXICO. Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes citotóxicos

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Viales unidosis.  
Desechar convenientemente el contenido no utilizado.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/09/611/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

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

**ETIQUETA DEL VIAL-CONCENTRADO de 20 mg/0,72 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
docetaxel  
Vía intravenosa.

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

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

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

**6. OTROS**

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

**ETIQUETA DEL VIAL-DISOLVENTE PARA 20 mg/0,72 ml**

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

Disolvente para Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

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

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

**6. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE-80 mg/2,88 ml**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG  
docetaxel

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

Cada vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado contiene 80 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Vial de concentrado de docetaxel:  
polisorbato 80, etanol anhidro (para mayor información consultar el prospecto).

Vial de disolvente:  
agua para preparaciones inyectables.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado y disolvente para solución para perfusión.

Cada envase contiene:

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

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

Vía intravenosa.

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

CITOTÓXICO. Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de agentes citotóxicos.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Viales unidosis.  
Desechar convenientemente el contenido no utilizado.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

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

EU/1/09/611/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

## **17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC: { número }

SN: { número }

NN: { número }

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

**ETIQUETA DEL VIAL-CONCENTRADO DE 80 mg/2,88 ml**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado para solución para perfusión EFG  
docetaxel  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

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

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

**6. OTROS**



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

**ETIQUETA DEL VIAL-DISOLVENTE PARA 80 mg/2,88 ml**

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

Disolvente para Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

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

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

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG docetaxel

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Docetaxel Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Teva
3. Cómo usar Docetaxel Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Teva
6. Contenido del envase e información adicional

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

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

Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

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

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Teva puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de nódulos linfáticos, Docetaxel Teva se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Teva puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Teva se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, Docetaxel Teva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, Docetaxel Teva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

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

##### NO deben administrarle Docetaxel Teva:

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Teva (incluidos en la sección 6);
- si el número de glóbulos blancos de la sangre es demasiado bajo;
- si tiene una enfermedad hepática grave.

#### Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Teva, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir Docetaxel Teva. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tienen problemas de corazón.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

Su médico le recomendará tomar premedicación, consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de Docetaxel Teva y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Teva en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

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

Docetaxel Teva contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol, epilepsia o trastornos del hígado. Vea también a continuación la sección “Docetaxel Teva contiene etanol (alcohol)”.

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

Por favor, diga a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que Docetaxel Teva o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

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

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

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Teva **NO** debe ser administrado si está embarazada a menos que esté claramente indicado por su médico.

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia ya que Docetaxel Teva puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

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

Si usted es un hombre en tratamiento con Docetaxel Teva, se le recomienda no engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

### **Conducción y uso de máquinas**

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

### **Docetaxel Teva contiene etanol (alcohol)**

Este medicamento contiene un 25,1% (p/p) de etanol anhidro (alcohol), es decir hasta 181 mg de etanol anhidro por vial de disolvente, equivalente a 4,6 ml de cerveza o 1,9 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas, o epilepsia.

El contenido de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (parte del sistema nervioso que incluye el cerebro y la médula espinal).

## **3. Cómo usar Docetaxel Teva**

Docetaxel Teva le será administrado por un profesional sanitario.

### **Dosis habitual**

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m<sup>2</sup>) y determinará la dosis que debe usted recibir.

### **Forma y vía de administración**

Docetaxel Teva se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

### **Frecuencia de administración**

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel Teva. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Teva, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio,

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Teva puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (**pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes**):

- sofocos, reacciones en la piel, picores
- opresión en el tórax; dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda
- presión sanguínea disminuida.

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

Si tuvo una reacción alérgica a paclitaxel, también puede experimentar una reacción alérgica a docetaxel que puede ser más grave.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Teva puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

**Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- infecciones, descenso en el número de glóbulos rojos (anemia) o blancos de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello: en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente. En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede hacer que la piel se pele (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse

- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

**Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

**Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- formación de coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

**Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- inflamación del colon, intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida); perforación intestinal.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar).
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución de sodio, potasio, magnesio, y/o calcio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico).
- arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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

### **Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.**

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y viales después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6 Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Docetaxel Teva**

- El principio activo es docetaxel. Cada vial de concentrado de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml contiene 20 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80 y 25,1% (p/p) de etanol anhidro (ver sección 2).

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

Agua para preparaciones inyectables.

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

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

Cada envase contiene:

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**



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

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Активис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

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

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

**Otras fuentes de información**

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## **GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE DOCETAXEL TEVA 20 mg/0,72 ml CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

---

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

### **1. FORMULACIÓN**

Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado para solución para perfusión es una solución clara, viscosa, de color amarillo a amarillo parduzco que contiene 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80. El disolvente para Docetaxel Teva es agua para preparaciones inyectables.

### **2. PRESENTACIÓN**

Docetaxel Teva se suministra como viales monodosis.

Cada estuche contiene un vial de Docetaxel Teva (20 mg/0,72 ml) y un vial de disolvente correspondiente para Docetaxel Teva, incluidos en un envase de cartón.

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

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

#### **2.1 Vial de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:**

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

#### **2.2 Disolvente para un vial de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml:**

- El vial de disolvente para Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml está contenido en un vial de 6 ml, de vidrio transparente, con un tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.
- La composición del disolvente para Docetaxel Teva es agua para preparaciones inyectables.
- Cada vial de disolvente contiene 1,28 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 1,71 ml), La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml concentrado para solución para perfusión asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

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

Docetaxel Teva es un agente antineoplásico y, como en el resto de los compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipulen y se preparen las soluciones de Docetaxel Teva. Se recomienda utilizar guantes.

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

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

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

4. 1. 1 Si se almacenan los viales en el refrigerador, sacar el número necesario de envases de Docetaxel Teva y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).
4. 1. 2 Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel Teva, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.
4. 1. 3 Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel Teva.
4. 1. 4 Retirar la jeringa y aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.
4. 1. 5 Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

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

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

4. 2. 1 Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución de premezcla.
4. 2. 2 Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa o un frasco de perfusión sin PVC de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Si se requiere una dosis de más de 200 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de excipiente de la perfusión, de manera que no se obtenga una concentración superior a 0,74 mg/ml de docetaxel.

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

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

## **5. ELIMINACIÓN**

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben ser desechados, de acuerdo con las normas estándar. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

**Prospecto: información para el paciente**  
**Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado y disolvente para solución para perfusión EFG**  
docetaxel

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- 
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, al farmacéutico del hospital o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver Sección 4.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Docetaxel Teva y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Teva
3. Cómo usar Docetaxel Teva
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Teva
6. Contenido del envase e información adicional

**1. Qué es Docetaxel Teva y para qué se utiliza**

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

Docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

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

- Para el tratamiento de cáncer de mama avanzado, Docetaxel Teva puede administrarse bien solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento de cáncer de mama temprano con o sin implicación de nódulos linfáticos, Docetaxel Teva se puede administrar en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento de cáncer de pulmón, Docetaxel Teva puede administrarse bien solo o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, Docetaxel Teva se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer gástrico metastásico, Docetaxel Teva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, Docetaxel Teva se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

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

**NO deben administrarle Docetaxel Teva:**

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docetaxel Teva (incluidos en la sección 6);
- si el número de glóbulos blancos de la sangre es demasiado bajo;
- si tiene una enfermedad hepática grave.

**Advertencias y precauciones**

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Teva, se le realizará un análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de células sanguíneas y una función hepática suficiente para recibir Docetaxel Teva. En caso de alteraciones de los glóbulos blancos, puede sufrir fiebre o infecciones asociadas.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene dolor o sensibilidad abdominal, diarrea, hemorragia rectal, sangre en heces o fiebre. Estos síntomas podrían ser los primeros signos de una toxicidad gastrointestinal grave, que puede ser mortal. Su médico debe abordarlo inmediatamente.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tiene problemas de visión. En caso de problemas de visión, en particular visión borrosa, debe realizarse inmediatamente un examen de sus ojos y de la visión.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas a paclitaxel.

Informe a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera si tienen problemas de corazón.

Si desarrolla problemas agudos o hay empeoramiento en los pulmones (fiebre, dificultad para respirar, tos), informe inmediatamente a su médico, farmacéutico del hospital o enfermera. Su médico podría interrumpir inmediatamente su tratamiento.

Su médico le recomendará tomar premedicación, consistente en un corticosteroide oral como dexametasona, un día antes de la administración de Docetaxel Teva y que continúe durante uno o dos días después para minimizar algunos efectos adversos que pueden ocurrir después de la perfusión de Docetaxel Teva en particular reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de las manos, pies, piernas o aumento de peso).

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

Docetaxel Teva contiene alcohol. Consulte a su médico si padece dependencia del alcohol, epilepsia o trastornos del hígado. Vea también a continuación la sección “Docetaxel Teva contiene etanol (alcohol)”.

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

Por favor, diga a su médico o al farmacéutico del hospital si está utilizando o ha utilizado recientemente otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. La razón es que es posible que Docetaxel Teva o el otro medicamento no funcionen tan bien como se espera y que usted tenga más posibilidades de sufrir un efecto adverso.

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

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

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Docetaxel Teva **NO** debe ser administrado si está embarazada a menos que esté claramente indicado por su médico.

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

No debe quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la terapia ya que Docetaxel Teva puede ser dañino para el feto. Si se queda embarazada durante su tratamiento, tiene que informar inmediatamente a su médico.

Si usted es un hombre en tratamiento con Docetaxel Teva, se le recomienda no engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo, así como que se informe sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que el docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

### **Conducción y uso de máquinas**

El contenido de alcohol de este medicamento puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Usted podría presentar efectos adversos de este medicamento que podrían alterar su capacidad para conducir, usar herramientas o manejar maquinaria (ver sección 4 Posibles efectos adversos). Si esto sucede, no conduzca o use ninguna herramienta o maquinaria antes de consultarlo con su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

### **Docetaxel Teva contiene etanol (alcohol)**

Este medicamento contiene un 25,1 % (p/p) de etanol anhidro (alcohol), es decir hasta 723 mg de etanol anhidro por vial de disolvente, equivalente a 18,3 ml de cerveza o 7,6 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas, o epilepsia.

El contenido de alcohol de este medicamento puede tener efectos sobre el sistema nervioso central (parte del sistema nervioso que incluye el cerebro y la médula espinal).

## **3. Cómo usar Docetaxel Teva**

Docetaxel Teva le será administrado por un profesional sanitario.

### **Dosis habitual**

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados ( $m^2$ ) y determinará la dosis que debe usted recibir.

### **Forma y vía de administración**

Docetaxel Teva se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

### **Frecuencia de administración**

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y frecuencia de la administración dependiendo de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel Teva. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al



farmacéutico del hospital.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y los beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Teva, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio,

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Teva puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (**pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes**):

- sofocos, reacciones en la piel, picores
- opresión en el tórax; dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda
- presión sanguínea disminuida.

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

Si tuvo una reacción alérgica a paclitaxel, también puede experimentar una reacción alérgica a docetaxel que puede ser más grave.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Teva puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

#### **Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- infecciones, descenso en el número de glóbulos rojos (anemia) o blancos de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas,
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarreas; estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión

- pérdida del cabello: en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente. En algunos casos (frecuencia no conocida) se ha observado pérdida permanente del cabello
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede hacer que la piel se pele (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

**Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

**Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- formación de coágulos sanguíneos
- leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden aparecer en pacientes tratados con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

**Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- inflamación del colon, intestino delgado, que podría ser mortal (frecuencia no conocida); perforación intestinal.

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar).
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución de sodio, potasio, magnesio, y/o calcio en su sangre (trastornos del equilibrio electrolítico).
- arritmia ventricular o taquicardia ventricular (que se manifiesta como latidos del corazón irregulares y/o rápidos, falta de aliento grave, mareos y/o desmayo). Algunos de estos síntomas pueden ser graves. Si esto sucediera, informe inmediatamente a su médico
- reacciones en el lugar de inyección, en el lugar de una reacción anterior
- linfoma no Hodgkin (un cáncer que afecta al sistema inmunológico) y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos anticancerosos.

## **Comunicación de efectos adversos**

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

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

### **Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.**

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y viales después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6 Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Docetaxel Teva**

- El principio activo es docetaxel. Cada vial de concentrado de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml contiene 80 mg de docetaxel. Cada ml de concentrado contiene 27,73 mg de docetaxel.
- Los demás componentes son polisorbato 80 y 25,1% (p/p) de etanol anhidro (ver sección 2).

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

Agua para preparaciones inyectables.

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

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

Cada envase contiene:

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2013 GA Haarlem  
Países Bajos

**Responsable de la fabricación**

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Táncsics Mihály út 82  
H-2100 Gödöllő,  
Hungría

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Актавис ЕАД  
Тел.: +359 2 489 95 85

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 0289 17981

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 211 880 5000

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628 500

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

**Otras fuentes de información**

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## **GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DE DOCETAXEL TEVA 80 mg/2,88 ml CONCENTRADO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

---

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

### **1. FORMULACIÓN**

Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado para solución para perfusión es una solución clara, viscosa, de color amarillo a amarillo parduzco que contiene 27,73 mg/ml de docetaxel en polisorbato 80. El disolvente para Docetaxel Teva es agua para preparaciones inyectables.

### **2. PRESENTACIÓN**

Docetaxel Teva se suministra como viales monodosis.

Cada estuche contiene un vial de Docetaxel Teva (80 mg/2,88 ml) y un vial de disolvente correspondiente para Docetaxel Teva, incluidos en un envase de cartón.

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

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

#### **2.1 Vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:**

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

#### **2.2 Disolvente para un vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml:**

- El vial de disolvente para Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml está contenido en un vial de 15 ml, de vidrio transparente, con un tapón de goma de bromobutilo y tapa flip-off.
- La composición del disolvente para Docetaxel Teva es agua para preparaciones inyectables.
- Cada vial de disolvente contiene 5,12 ml de agua para preparaciones inyectables (volumen de llenado: 6,29 ml), La adición de todo el contenido del vial de disolvente al contenido del vial de Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml concentrado para solución para perfusión asegura una concentración de premezcla de 10 mg/ml de docetaxel.

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

Docetaxel Teva es un agente antineoplásico y, como en el resto de los compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipulen y se preparen las soluciones de Docetaxel Teva. Se recomienda utilizar guantes.

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

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

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

4. 1. 1 Si se almacenan los viales en el refrigerador, sacar el número necesario de envases de Docetaxel Teva y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C).
4. 1. 2 Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docetaxel Teva, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.
4. 1. 3 Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docetaxel Teva.
4. 1. 4 Retirar la jeringa y aguja y mezclar manualmente invirtiendo repetidas veces durante al menos 45 segundos. No agitar.
4. 1. 5 Dejar reposar el vial de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución es homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).

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

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

4. 2. 1 Se necesitará más de un vial de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. Utilizar jeringas graduadas, equipadas con una aguja, de manera aséptica para extraer el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/ml de docetaxel, del número apropiado de viales de premezcla, basándose en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel serían necesarios 14 ml de la solución de premezcla.
4. 2. 2 Inyectar el volumen necesario de premezcla en una bolsa o un frasco de perfusión sin PVC de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) para perfusión. Si se requiere una dosis de más de 200 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de excipiente de la perfusión, de manera que no se obtenga una concentración superior a 0,74 mg/ml de docetaxel.
- 4.2.3 Mezclar manualmente la bolsa o el frasco de perfusión, efectuando un movimiento rotatorio.

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

## **5. ELIMINACIÓN**

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben ser desechados, de acuerdo con las normas estándar. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.