

ANEXO I

FICHA TÉCNICA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docefrez 20 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única de Docefrez 20 mg polvo contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).
Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel (anhidro).

Excipientes: el disolvente contiene 35,4% (p/p) de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco liofilizado.

El disolvente es una solución viscosa, clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Docefrez en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con:

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

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

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

Docefrez, utilizado en monoterapia, está indicado para 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.

Docefrez en combinación con trastuzumab está indicado para 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.

Docefrez 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

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

Docefrez 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

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

Adenocarcinoma gástrico

Docefrez 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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Dosis recomendada

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

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

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

Cáncer de mama

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

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

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de

trastuzumab era bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² 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, consultar la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² 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/m², como agente único.

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino.

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

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

- Quimioterapia de inducción seguida de 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/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión en el día 1, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, seguido de 1000 mg/m²/día 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 ≥ 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con

docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel sea de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia sea < 25000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.
- En pacientes que desarrollan toxicidad en Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel. En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel. Para las modificaciones posológicas de trastuzumab, ver la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia Grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel >100.000 células/mm³. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten. (Ver sección 4.4) Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

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

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

En el estudio pivotal de CECC, 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^2 en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m^2 (ver secciones 4.4 y 5.2). En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica > límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT > 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina > a 6 veces el límite superior del rango normal, no puede recomendarse ninguna 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 > a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina > a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina > a 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. 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 Docefrez en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Docefrez 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).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos < 1.500 células/ mm^3 .

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 (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la

retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es oral 8 mg de dexametasona, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos 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 ≥ 1.500 células/mm³ (ver sección 4.2).

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones cutánea

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.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica superiores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto, la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica > al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT > a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina > 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 > a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina > a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina > 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada para las demás indicaciones.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

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

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

Otras

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

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

Neutropenia comprometida

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

Reacciones gastrointestinales

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

Fallo cardiaco congestivo

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de fallo cardiaco congestivo durante la terapia y durante el periodo de seguimiento.

Leucemia

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

Pacientes con 4 ó + nódulos

La relación beneficio/riesgo para TAC en pacientes con 4 ó + nódulos no está completamente definida en el análisis intermedio (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 mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue $\geq 10\%$ 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.

Etanol

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), inferiores a 100 mg por dosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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

Docetaxel se debe administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol). Un estudio de interacción de fármacos realizado en pacientes que recibieron ketoconazol y docetaxel mostró que el aclaramiento de docetaxel se reduce a la mitad a causa del ketoconazol, probablemente porque el CYP3A4 interviene en el metabolismo de docetaxel como vía metabólica principal (única). Puede aparecer una reducción en la tolerancia de docetaxel, incluso a dosis bajas.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado ser embriotóxico y fetotóxico en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros productos médicos 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 se indique expresamente lo contrario a menos que esté claramente indicado.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción:

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.

Debe utilizarse un método efectivo de anticoncepción durante el tratamiento. En estudios no clínicos, docetaxel tiene efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Por lo tanto, se recomienda los hombres tratados con docetaxel no tengan descendencia durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que soliciten consejo sobre conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.

- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 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), 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/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4:5,7%; incluidas septicemia y neumonía, mortales en el 1,7%)	Infección asociada a la 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 la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4:0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragias	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (>5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (>4%); Aumento de AST G3/4 (>3%), aumento de ALT G3/4 (<2%)	

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/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1.000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Docetaxel 75 mg/m² en monoterapia

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

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardiacos		Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave 8,1%); Retención de líquidos (grave 1,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

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

Trastornos cardiacos:

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22% según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes,

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

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con capecitabina

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

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%)	

Terapia adyuvante de Docefrez 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación

ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia(G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%);	
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: <0,1%); Alteración de la piel (G3/4: 0,6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA);Edema periférico (G3/4: 0, 2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%)	

Trastornos del sistema nervioso

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el seguimiento en 12 de los 83 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia.

Trastornos cardiacos

También se ha notificado fallo cardiaco congestivo (CHF) en 18 de los 1276 pacientes durante el periodo de seguimiento. En el estudio de pacientes con afectación ganglionar (TAX 316), en cada grupo de tratamiento falleció un paciente debido a fallo cardiaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se observó que la alopecia continuaba durante el seguimiento en 25 de los 736 pacientes que presentaron alopecia al final de la quimioterapia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Se observó que la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 140 de los 251 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se observó que el edema periférico continuaba durante el seguimiento en 18 de los 112 pacientes que presentaron edema periférico al final de la quimioterapia en el estudio TAX 316, mientras que en el estudio GEICAM 9805, se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

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

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

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

	Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)	Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febril	28 (25.2)	23 (5.5)
Infección neutropénica	14 (12.6)	21 (5.0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para adenocarcinoma gástrico)

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

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).

Medicamento con autorización anulada

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para cáncer de cabeza y cuello)

- 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%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash/picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

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

Experiencia post-comercialización

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado casos de choque anafiláctico, algunos mortales.

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

Se han notificado casos muy raros 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.

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos raros de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial y fibrosis pulmonar. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Taxanes, Código ATC: L01CD 02

Datos preclínicos

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.

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.

Datos clínicos

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un estudio multicéntrico aleatorio 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+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de

ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que 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 llevó a cabo un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 55 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 5 años se redujo en los pacientes que recibieron TAC comparado con los que habían recibido FAC (25% frente al 32%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo del 7% ($p = 0,001$). La supervivencia global a los 5 años fue también significativamente mayor con TAC comparado con FAC (87% frente al 81%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo de muerte del 6% ($p = 0,008$). Se analizaron los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

Subgrupo de pacientes	Nº de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p =	Razón de riesgos*	IC 95%	p =
Nº de nódulos positivos							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4 o +	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

El efecto beneficioso de TAC no se ha demostrado en pacientes con 4 o más nódulos positivos (37% de la población) en el momento del análisis intermedio. El efecto parece ser menos pronunciado que en los pacientes con 1-3 nódulos positivos. La relación beneficio-riesgo no se ha definido totalmente en pacientes con 4 o más nódulos positivos en el momento del análisis intermedio.

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto randomizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), ó 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St.Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber randomizado 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.

La duración de la mediana del seguimiento fue de 77 meses. Se ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,68; IC 95% (0,49-0,93), $p=0,01$). La supervivencia global (OS) 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 OS no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC se analizaron de acuerdo a los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva (ver siguiente tabla):

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia libre de enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC 95%
Total	539	0.68	0.49-0.93
Categoría 1 de edad			
<50 años	260	0.67	0.43-1.05
≥50 años	279	0.67	0.43-1.05
Categoría 2 de edad			
<35 años	42	0.31	0.11-0.89
≥35 años	497	0.73	0.52-1.01
Estado del receptor hormonal			
Negativo	195	0.7	0.45-1.1
Positivo	344	0.62	0.4-0.97
Tamaño del tumor			
<2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grado histológico			
Grado 1 (incluidos grados no valorados)	64	0.79	0.24-2.6
Grado 2	216	0.77	0.46-1.3
Grado 3	259	0.59	0.39-0.9
Estado menopáusico			
Pre-Menopáusico	285	0.64	0.40-1
Post-Menopáusico	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	valor de p
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia ^a				
No	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Sí	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

TAC = docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

Docetaxel en monoterapia.

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos aleatorios en fase III con docetaxel, a la dosis y pauta recomendadas de 100 mg/m² 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/m² 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/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² 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, aleatorio en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados

aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

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%).

Docefrez en combinación con doxorubicina

Se ha llevado a cabo un estudio aleatorio en fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (de 50 mg/m²) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) (grupo AT) frente a doxorubicina (de 60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes fueron administrados en el día 1 cada 3 semanas.

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

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

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

Docefrez 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/m²) con o sin trastuzumab: el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia previa adyuvante basada en una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían como en los que no habían recibido previamente antraciclinas en adyuvancia. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este estudio pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y el 95% de los pacientes introducidos presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positivo. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

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

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

¹Set completo de análisis (intención de tratamiento)

² Mediana de la supervivencia estimada

Docefrez en combinación con capecitabina

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorio, 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 tomaron al azar 255 pacientes en tratamiento con docetaxel (75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron elegidos al azar para ser tratados únicamente con docetaxel (100 mg/m² 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 elegida al azar (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/ m² 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/ m² 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 media fue de 26,1 semanas.

Docefrez en combinación con derivados de platino en pacientes sin quimioterapia previa

En un estudio en fase III, se eligieron al azar a 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky ≥ 70% o superior, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel (T), seguida inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada

3 semanas, o 25 mg/m² de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m² de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de 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 aleatorio en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS $\geq$ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

+ Test log-rank estratificado

*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, aleatorio, 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/m² en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m² en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m² 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 tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (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, aleatorio (TAX323). En este ensayo, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, se distribuyeron aleatoriamente entre dos formas de tratamiento. Los pacientes con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel seguido de 75 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m² 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 grupo de comparación recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1.000 mg/m² de 5-fluorocil (F) durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada tres 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 OS: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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

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

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

**Test Logrank

***Test Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

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

Parámetros de beneficio clínico

En las escalas 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 ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorio (TAX324). En este ensayo, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron introducidos al azar en 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/m² de docetaxel (T), seguido de 100 mg/m² de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² 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/m² de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimiorradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT).

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 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)

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas para las fases α , β y γ 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. Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 mcg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 mcg.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estadio estacionario fueron de 21 l/h/m² 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%.

Un estudio con 14 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.

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

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.

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

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.

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.

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. 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 adversos sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Disolvente:
Etanol, anhidro
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

No deben utilizarse equipos ni dispositivos de PVC. Docefrez es incompatible con equipos y dispositivos de PVC.

6.3 Periodo de validez

Vial
24 meses

Solución reconstituida

La solución reconstituida contiene 24 mg/ml de docetaxel y deberá utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 8 horas mantenida entre 2 °C y 8 °C o por debajo de 25 °C y de la solución final para perfusión durante 4 horas por debajo de 25 °C.

Por razones microbiológicas, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Docefrez 20 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Vial de polvo:

Vial de vidrio tipo 1 de 5 ml incoloro con tapón de goma de bromobutilo gris y sello de aluminio verde oscuro con cápsula de tipo flip-off.

Vial de disolvente:

Vial de vidrio tipo 1 de 1 ml incoloro con tapón de goma de bromobutilo gris y sello de aluminio azul oscuro con cápsula de tipo flip-off.

Cada envase contiene:

- un vial monodosis de polvo con 20 mg de docetaxel (más un excedente del 22%: 24,4 mg), y
- un vial monodosis de disolvente con 1 ml de disolvente para Docefrez.

Se incluyen los excedentes para garantizar que, después de la disolución con el volumen íntegro del vial de disolvente que acompaña, se pueda sacar del vial el volumen mínimo extraíble de concentrado reconstituido con 20 u 80 mg de docetaxel, respectivamente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel es un medicamento antineoplásico y al igual que con otros compuestos potencialmente citotóxicos, deben tomarse precauciones en la preparación de las soluciones de docetaxel. Se deberá emplear una técnica aséptica apropiada en todos los pasos.

Si el docetaxel en polvo, el concentrado reconstituido o la solución para perfusión entrara en contacto con la piel, lávela inmediatamente con abundante agua y jabón. Si el docetaxel en polvo, el concentrado reconstituido o la solución para perfusión entrara en contacto con las mucosas, lávelas inmediatamente con abundante agua y jabón.

Revise visualmente el concentrado reconstituido y la solución para perfusión antes de usarlos. Toda solución que presente un precipitado deberá ser desechada.

No deben utilizarse equipos ni dispositivos de PVC. Docefrez es incompatible con equipos y dispositivos de PVC.

Docefrez polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión es sólo para uso individual.

Instrucciones para la reconstitución

Es posible que se requiera más de un vial para obtener la dosis necesaria para el paciente. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel podrían ser necesarios un envase de 80 mg y tres envases de 20 mg. Debe dejarse que el número necesario de viales de polvo de Docefrez alcance la temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) durante 5 minutos.

Con ayuda de una jeringa, extraiga el contenido íntegro del vial correspondiente de disolvente para Docefrez e inyéctelo en los viales de polvo de Docefrez respectivos.

Agítelo bien para que el polvo se disuelva por completo (el polvo se disolverá en menos de 90 segundos).

La solución reconstituida contiene aproximadamente 24 mg/ml de docetaxel y deberá utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Preparación de la solución de perfusión

Después de la reconstitución, cada vial contiene un volumen extraíble de aproximadamente 0,84 ml de concentrado, correspondientes a aproximadamente 20 mg de docetaxel.

El volumen de concentrado (24 mg/ml de docetaxel) correspondiente a la dosis necesaria (expresada en mg) para el paciente se extraerá (del número correspondiente de viales) mediante jeringas graduadas con una aguja.

Este volumen de concentrado se deberá inyectar en una bolsa o un frasco de perfusión de 250 ml que contenga solución de glucosa de 50 mg/ml (al 5%) o solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (al 0,9%) para perfusión.

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

Mézclese manualmente la solución de la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento de balanceo.

Método de administración

La solución de perfusión de docetaxel debe ser utilizada en un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos
tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/630/001

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

Fecha de la primera authorisation: 10 Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), hay disponible información detallada sobre este producto: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docefrez 80 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única de polvo contiene 80 mg de docetaxel (anhidro).
Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel.
Excipientes: el disolvente contiene 35,4% (p/p) de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Polvo blanco liofilizado.
El disolvente es una solución viscosa, clara e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Docefrez en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con:

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

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

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

Docefrez, utilizado en monoterapia, está indicado para 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.

Docefrez en combinación con trastuzumab está indicado para 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.

Docefrez 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

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

Docefrezen 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

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

Adenocarcinoma gástrico

Docefrezen 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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Dosis recomendada

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

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

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

Cáncer de mama

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

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

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el estudio pivotal, la perfusión inicial de docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel fueron administradas inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² 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, consultar la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² 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/m², como agente único.

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

La dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, en perfusión de 1 a 3 horas (ambas sólo en el día 1), seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión con cisplatino. El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada debido a la administración de cisplatino. Se debe emplear G-CSF en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica (Ver también Ajustes de dosis durante el tratamiento).

Cáncer de cabeza y cuello

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

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

- Quimioterapia de inducción seguida de 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/m² de docetaxel en 1 hora de perfusión en el día 1, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, seguido de 1000 mg/m²/día 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 ≥ 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60

mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.

Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel sea de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia sea < 25000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

En combinación con capecitabina

- Para los ajustes de dosis de capecitabina, ver la ficha técnica de capecitabina.
- En pacientes que desarrollen por primera vez toxicidad en Grado 2, que continúe en el momento del siguiente tratamiento de docetaxel/capecitabina, se debe retrasar la administración hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, volviendo al 100% de la dosis original.
- En pacientes que desarrollan toxicidad en Grado 2 por segunda vez, o toxicidad en Grado 3 por primera vez, en cualquier momento del ciclo de tratamiento, la administración debe retrasarse hasta que se haya resuelto a Grado 0-1, y después continuar el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de docetaxel de 60 a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia Grado 4, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel mayor de 1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel > 100.000 células/mm³. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten (Ver sección 4.4) Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU) son:

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

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

En los estudios pivotaes de CECC, 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/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2). En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica > límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT > 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina > 6 veces el límite superior del rango normal, no puede recomendarse ninguna 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 > a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina > a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina > a 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. 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 Docefrez en carcinoma nasofaríngeo en niños de 1 mes hasta 18 años de edad.

Docefrez 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).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos < a 1.500 células/mm³.

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 (8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la

retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es oral 8 mg de dexametasona, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos 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 ≥ 1.500 células/mm³ (ver sección 4.2).

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica superiores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto, la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica > al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT > a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina > 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 > a 1,5 veces el límite superior del rango normal, asociado con valores de fosfatasa alcalina > a 2,5 veces el límite superior del rango normal y bilirrubina > 1 vez el límite superior del rango normal; en estos pacientes no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

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

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

Otras

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

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

Neutropenia comprometida

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

Reacciones gastrointestinales

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

Fallo cardíaco congestivo

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de fallo cardíaco congestivo durante la terapia y durante el periodo de seguimiento.

Leucemia

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

Pacientes con 4 ó + nódulos

La relación beneficio/riesgo para TAC en pacientes con 4 ó + nódulos no está completamente definida en el análisis intermedio (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 mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue $> 10\%$ 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.

Etanol

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), inferiores a 100 mg por dosis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por la administración conjunta de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A₄ (y por tanto pueden inhibir competitivamente la enzima), como la ciclosporina, la terfenadina, el ketoconazol, la eritromicina y la troleandomicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

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

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida no se ve afectada por su administración conjunta. Datos escasos procedentes de un estudio no controlado sugieren una

interacción entre docetaxel y carboplatino. Cuando está en combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% mayor que el valor obtenido con carboplatino en monoterapia.

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

Docetaxel se debe administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol). Un estudio de interacción de fármacos realizado en pacientes que recibieron ketoconazol y docetaxel mostró que el aclaramiento de docetaxel se reduce a la mitad a causa del ketoconazol, probablemente porque el CYP3A4 interviene en el metabolismo de docetaxel como vía metabólica principal (única). Puede aparecer una reducción en la tolerancia de docetaxel, incluso a dosis bajas.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay información sobre el uso del docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado ser 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 se indique expresamente lo contrario a menos que esté claramente indicado.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción:

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.

Debe utilizarse un método efectivo anticoncepción durante el tratamiento. En estudios no clínicos, docetaxel tiene efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Por lo tanto, se recomienda los hombres tratados con docetaxel no tengan descendencia durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que soliciten consejo sobre conservación de espermatozoides antes del tratamiento.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

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

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m² y 75 mg/m² de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.

- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 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) 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/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4:5,7%; incluidas septicemia y neumonía, mortales en el 1,7%)	Infección asociada a la 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 la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4:0,7%)	Fallo cardíaco
Trastornos vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragias	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (grave: 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas		

	(G3/4: 5,9%); Alteraciones de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión; Dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (>5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (>4%); Aumento de AST G3/4 (>3%), aumento de ALT G3/4 (<2%)	

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/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1.000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

Docetaxel 75 mg/m² en monoterapia

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

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 91,7%); Anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril; Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos cardiacos		Fallo cardiaco; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); Diarrea (G3/4: 6,2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave: 0,4%); Reacciones cutáneas (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave 8,1%); Retención de líquidos (grave 1,2%); Dolor	Reacción en la zona de perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (< 2,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); Aumento de ALT G3/4 (< 1%)

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); Anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Fallo cardiaco
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); Diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (grave 0,7%); Reacciones cutáneas (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en la zona de perfusión; Dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (2,1%); Aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); Aumento de fosfatasa alcalina en sangre G3/4 (0,3%)

Docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

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

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/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes,

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

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con capecitabina

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

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Rash exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); Retención de líquidos (grave 0,6%)	

Terapia adyuvante de Docefrez 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); Infección neutropénica (G3/4: 2,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); Neutropenia (G3/4: 59,2%); Trombocitopenia (G3/4: 1,6%); Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: <0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%); Neurotoxicidad (G3/4: 0%); Somnolencia (G3/4: 0%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis (G3/4: <0,1%)	Aumento del lagrimeo (G3/4: <0,1%);	
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0,2%);	
Trastornos vasculares	Rubor (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%); Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); Estomatitis (G3/4: 6,0%); Vómitos (G3/4: 4,2%); Diarrea (G3/4: 3,4%); Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: <0,1%); Alteración de la piel (G3/4: 0,6%); Alteraciones de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); Artralgia (G3/4: 0,2%)		

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0,2%)	

Trastornos del sistema nervioso

Se observó que la neuropatía sensorial periférica continuaba durante el seguimiento en 12 de los 83 pacientes que presentaron efectos neurosensoriales al final de la quimioterapia.

Trastornos cardiacos

También se ha notificado fallo cardiaco congestivo (CHF) en 18 de los 1276 pacientes durante el periodo de seguimiento. En el estudio de pacientes con afectación ganglionar (TAX 316), en cada grupo de tratamiento falleció un paciente debido a fallo cardiaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se observó que la alopecia continuaba durante el seguimiento en 25 de los 736 pacientes que presentaron alopecia al final de la quimioterapia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Se observó que la amenorrea continuaba durante el seguimiento en 140 de los 251 pacientes que presentaron amenorrea al final de la quimioterapia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se observó que el edema periférico continuaba durante el seguimiento en 18 de los 112 pacientes que presentaron edema periférico al final de la quimioterapia en el estudio TAX 316, mientras que en el estudio GEICAM 9805, se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes con linfedema al final de la quimioterapia.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

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

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

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

	Sin G-CSF en profilaxis primaria (n=111) n (%)	Con G-CSF en profilaxis primaria (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febril	28 (25.2)	23 (5.5)
Infección neutropénica	14 (12.6)	21 (5.0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

Docetaxel 75 mg/m2 en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (para adenocarcinoma gástrico)

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

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).

Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para cáncer de cabeza y cuello

- 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%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Rash/picor; Sequedad de la piel; Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		⁶⁴ Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

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

Experiencia post-comercialización

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado casos de choque anafiláctico, algunos mortales.

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

Se han notificado casos muy raros 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.

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos raros de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara vez se han notificado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial y fibrosis pulmonar. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Taxanes, Código ATC: L01CD 02

Datos preclínicos

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. 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.

Datos clínicos

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un estudio multicéntrico aleatorio 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+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que 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 llevó a cabo un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 55 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 5 años se redujo en los pacientes que recibieron TAC comparado con los que habían recibido FAC (25% frente al 32%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo del 7% ($p = 0,001$). La supervivencia global a los 5 años fue también significativamente mayor con TAC comparado con FAC (87% frente al 81%, respectivamente), esto es, una reducción absoluta del riesgo de muerte del 6% ($p = 0,008$). Se analizaron los subgrupos de pacientes tratados con TAC según los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva:

Subgrupo de pacientes	Nº de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia global		
		Razón de riesgos*	IC 95%	p =	Razón de riesgos*	IC 95%	p =
Nº de nódulos positivos							
Total	745	0,72	0,59-0,88	0,001	0,70	0,53-0,91	0,008
1-3	467	0,61	0,46-0,82	0,0009	0,45	0,29-0,70	0,0002
4 o +	278	0,83	0,63-1,08	0,17	0,94	0,66-1,33	0,72

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

El efecto beneficioso de TAC no se ha demostrado en pacientes con 4 o más nódulos positivos (37% de la población) en el momento del análisis intermedio. El efecto parece ser menos pronunciado que en los pacientes con 1-3 nódulos positivos. La relación beneficio-riesgo no se ha definido totalmente en pacientes con 4 o más nódulos positivos en el momento del análisis intermedio.

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto randomizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), ó 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar con alto riesgo de recaída según el criterio St.Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber randomizado 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.

La duración de la mediana del seguimiento fue de 77 meses. Se ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,68; IC 95% (0,49-0,93), p=0,01). La supervivencia global (OS) 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 OS no fue significativamente diferente entre ambos grupos.

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC se analizaron de acuerdo a los principales factores pronósticos definidos de forma prospectiva (ver siguiente tabla):

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia libre de enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC 95 %
Total	539	0.68	0.49-0.93
Categoría 1 de edad			
<50 años	260	0.67	0.43-1.05
≥50 años	279	0.67	0.43-1.05
Categoría 2 de edad			
<35 años	42	0.31	0.11-0.89
≥35 años	497	0.73	0.52-1.01
Estado del receptor hormonal			
Negativo	195	0.7	0.45-1.1
Positivo	344	0.62	0.4-0.97
Tamaño del tumor			
≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Grado histológico			
Grado 1 (incluidos grados no valorados)	64	0.79	0.24-2.6
not assessed)	216	0.77	0.46-1.3
Grado 2	259	0.59	0.39-0.9
Grado 3			
Estado menopáusico			
Pre-Menopáusico	285	0.64	0.40-1
Post-Menopáusico	254	0.72	0.47-1.12

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

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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	valor de p
Cumplimiento de la indicación relativa a quimioterapia ^a				
No	18/214 (8.4%)	26/227 (11.5%)	0.796 (0.434 - 1.459)	0.4593
Sí	48/325 (14.8%)	69/294 (23.5%)	0.606 (0.42 - 0.877)	0.0072

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

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

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

Docetaxel en monoterapia.

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos aleatorios en fase III con docetaxel a la dosis y pauta recomendadas de 100 mg/m² 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/m² 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/m² cada 6 semanas y 6 mg/m² 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, aleatorio en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m² de paclitaxel en perfusión durante 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.

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 aleatorio en fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con doxorubicina (de 50 mg/m²) en combinación con docetaxel (75 mg/m²) (grupo AT) frente a doxorubicina (de 60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes fueron administrados en el día 1 cada 3 semanas.

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

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

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

Docetaxel 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/m²) con o sin trastuzumab: el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia previa adyuvante basada en una antraciclina. Docetaxel más trastuzumab fue eficaz tanto en los pacientes que habían como en los que no habían recibido previamente antraciclinas en adyuvancia. El principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en este estudio pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y el 95% de los pacientes introducidos presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positivo. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

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

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

¹Set completo de análisis (intención de tratamiento)

² Mediana de la supervivencia estimada

Docefrez en combinación con capecitabina

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorio, 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 tomaron al azar 255 pacientes en tratamiento con docetaxel (75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron elegidos al azar para ser tratados únicamente con docetaxel (100 mg/m² 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 elegida al azar (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/m² 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/m² 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 media fue de 26,1 semanas.

Docefrez en combinación con derivados de platino en pacientes sin quimioterapia previa

En un estudio en fase III, se eligieron al azar a 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky ≥ 70% o superior, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel (T), seguida inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada

3 semanas, o 25 mg/m² de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m² de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

Los criterios secundarios de valoración incluyeron cambios en el índice de dolor, índice global de calidad de vida EuroQoL-5D, escala de síntomas de cáncer de pulmón y cambios en el índice de 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 aleatorio en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS $\geq$ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

+ Test log-rank estratificado

*Proporción para la significación estadística =

** 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, aleatorio, 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/m² en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m² en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m² 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 tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de Docefrez 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, aleatorio (TAX323). En este ensayo, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, se distribuyeron aleatoriamente entre dos formas de tratamiento. Los pacientes con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel Docefrezseguido de 75 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 750 mg/m² 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 grupo de comparación recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1.000 mg/m² de 5-fluorocil (F) durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada tres 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 OS: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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

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

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

**Test Logrank

***Test Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

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

Parámetros de beneficio clínico

En las escalas 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 quimioradioterapia (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 ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorio (TAX324). En este ensayo, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 o 1, fueron introducidos al azar en 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/m² de docetaxel (T), seguido de 100 mg/m² de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² 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 quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² 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 quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (PF/QRT).

Después de la quimioterapia de inducción, los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron QRT durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después del comienzo del último ciclo (entre el día 22 y el día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 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 0,560,90; test log-rank $p = 0,004$. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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

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

*test log-rank no ajustado

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

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

NA-no aplica

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20-115 mg/m², en estudios de fase I. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con semividas para las fases α , β y γ 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. Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 mcg/ml con una AUC correspondiente de 4,6 mcg.h/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 21 l/h/m² 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%.

Un estudio con ¹⁴C-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.

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

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.

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

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.

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.

El efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con la premedicación estándar de dexametasona, se ha estudiado en 42 pacientes. 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 adversos sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Disolvente:

Etanol, anhidro

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

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

No deben utilizarse equipos ni dispositivos de PVC. Docefrez es incompatible con equipos y dispositivos de PVC.

6.3 Periodo de validez

Vial

24 meses

Solución reconstituida

La solución reconstituida contiene 24 mg/ml de docetaxel y deberá utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 8 horas mantenida entre 2 °C y 8 °C o por debajo de 25 °C y de la solución final para perfusión durante 4 horas por debajo de 25 °C.

Por razones microbiológicas, la solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

6.6 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.7 Naturaleza y contenido del envase

Docefrez 80 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

Vial de polvo:

Vial de vidrio tipo 1 de 15 ml transparente con tapón de goma de bromobutilo gris y sello de aluminio rojo intenso con cápsula de tipo flip-off.

Vial de disolvente:

Vial de vidrio tipo 1 de 5 ml incoloro con tapón de goma de bromobutilo gris y sello de aluminio marrón con cápsula de tipo flip-off.

Cada envase contiene:

- un vial monodosis de polvo con 80 mg de docetaxel (más un excedente del 18%: 94,4 mg) y
- un vial monodosis de disolvente con 4 ml de disolvente para docefrez (35,4% (p/p) de etanol y polisorbato 80).

Se incluyen los excedentes para garantizar que, después de la disolución con el volumen íntegro del vial de disolvente que acompaña, se pueda sacar del vial el volumen mínimo extraíble de concentrado reconstituido con 20 u 80 mg de docetaxel, respectivamente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel es un medicamento antineoplásico y al igual que con otros compuestos potencialmente citotóxicos, deben tomarse precauciones en la preparación de las soluciones de docetaxel. Se deberá emplear una técnica aséptica apropiada en todos los pasos.

Si el docetaxel en polvo, el concentrado reconstituido o la solución para perfusión entrara en contacto con la piel, lávela inmediatamente con abundante agua y jabón. Si el docetaxel en polvo, el concentrado reconstituido o la solución para perfusión entrara en contacto con las mucosas, lávelas inmediatamente con abundante agua y jabón.

Revise visualmente el concentrado reconstituido y la solución para perfusión antes de usarlos. Toda solución que presente un precipitado deberá ser desechada.

No deben utilizarse equipos ni dispositivos de PVC. Docefrez es incompatible con equipos y dispositivos de PVC.

Docefrez polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión es sólo para uso individual.

Instrucciones para la reconstitución

Es posible que se requiera más de un vial para obtener la dosis necesaria para el paciente. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel podrían ser necesarios un envase de 80 mg y tres envases de 20 mg. Debe dejarse que el número necesario de viales de polvo de Docefrez alcance la temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) durante 5 minutos.

Con ayuda de una jeringa, extraiga el contenido íntegro del vial correspondiente de disolvente para Docefrez e inyéctelo en los viales de polvo de Docefrez respectivos.

Agítelo bien para que el polvo se disuelva por completo (el polvo se disolverá en menos de 90 segundos).

La solución reconstituida contiene aproximadamente 24 mg/ml de docetaxel y deberá utilizarse inmediatamente después de su preparación.

Preparación de la solución de perfusión

Después de la reconstitución, cada vial contiene un volumen extraíble de aproximadamente 3,36 ml de concentrado, correspondientes a aproximadamente 80 mg de docetaxel.

El volumen de concentrado (24,4 mg/ml de docetaxel) correspondiente a la dosis necesaria (expresada en mg) para el paciente se extraerá (del número correspondiente de viales) mediante jeringas graduadas con una aguja.

Este volumen de concentrado se deberá inyectar en una bolsa o un frasco de perfusión de 250 ml que contenga solución de glucosa de 50 mg/ml (al 5%) o solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (al 0,9%) para perfusión.

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

Mézclese manualmente la solución de la bolsa o el frasco de perfusión efectuando un movimiento de balanceo.

Método de administración

La solución de perfusión de docetaxel debe ser utilizada en un periodo de 4 horas y debe ser administrada de forma aséptica en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente y en condiciones normales de luz.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos
tel: +31-23-5685501
fax: +31-23-5685505

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/630/002

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

Fecha de la primera authorisation: 10 Mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), hay disponible información detallada sobre este producto: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polaris Avenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 6 de fecha Enero de 2010, incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento de comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

No procede

La solicitud se basa en un medicamento de referencia para el que no se han identificado problemas de seguridad que requieran actividades de minimización de riesgos específicas.

Informes Periódicos de Seguridad (IPs)

El calendario de presentación de los IPS se adaptará al del producto de referencia.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docefrez 20 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.
Docetaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial monodosis de polvo contiene 20 mg de docetaxel (anhidro). Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Disolvente:
Polisorbato 80 y etanol, anhidro.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.
1 vial de polvo.
1 vial de disolvente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dilúyase antes de usar. **Solo para uso individual.**

Leer el prospecto antes de usar este medicamento.

Uso intravenoso, después de reconstitución y disolución.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

CITOTÓXICO
Precauciones de manipulación especiales.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Consérvese el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/630/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

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

Etiqueta de vial de polvo 20 mg

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

Docefrez 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.
Docetaxel
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dilúyase antes de usar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg docetaxel (anhidro)
Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel (anhidro).

6. OTROS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTÓXICO
Precauciones de manipulación especiales.

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

Etiqueta de vial de disolvente para Docefrez 20 mg

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

DISOLVENTE para Docefrez 20 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml (35,4% p/p de etanol en polisorbato 80)

6. OTROS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase 80 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docefrez 80 mg_ polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.
Docetaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial monodosis de polvo contiene 80 mg de docetaxel (anhidro). Después de la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Disolvente:
Polisorbato 80 y etanol, anhidro.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.
1 vial de polvo.
1 vial de disolvente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Dilúyase antes de usar. **Solo para uso individual.**

Leer el prospecto antes de usar este medicamento.

Uso intravenoso, después de reconstitución y disolución.

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

CITOTÓXICO

Precauciones de manipulación especiales.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Consérvese el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/630/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

Medicamento con autorización anulada

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

Etiqueta de vial de polvo 80 mg

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

Docefrez 80 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Docetaxel

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dilúyase antes de usar.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg docetaxel (anhidro)

Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel (anhidro).

6. OTROS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

CITOTÓXICO

Precauciones de manipulación especiales.

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

Etiqueta de vial de Docefrez 80 mg_

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

Disolvente para Docefrez 80 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

4 ml (35,4% p/p de etanol en polisorbato 80)

6. OTROS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO
Docefrez 20 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión
Docetaxel

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Docefrez y para qué se utiliza
2. Antes de usar Docefrez
3. Cómo usar Docefrez
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docefrez
6. Información adicional

1. QUÉ ES DOCEFREZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Docefrez contiene la sustancia activa docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del tejo y pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docefrez se utiliza, solo o acompañado de otros medicamentos, para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer de mama avanzado, solo o en combinación con doxorubicina, o trastuzumab o capecitabina.
- cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), solo o en combinación con cisplatino.
- cáncer de próstata, en combinación con prednisona o prednisolona.
- cáncer gástrico metastásico, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- cáncer de cabeza y cuello, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. ANTES DE USAR DOCEFREZ

No se le debe administrar Docefrez

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docefrez.
- si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad hepática grave.

Tenga especial cuidado con Docefrez

Informe a su médico si tiene

- problemas cardíacos
- problemas de hígado
- problemas nefrológicos

Antes de cada dosis de Docefrez, se le realizarán análisis de sangre para comprobar que la cantidad de células hemáticas y la función del hígado son adecuadas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, informe a su médico si está tomando medicamentos que contengan cualquiera de los siguientes principios activos:

- ritonavir y otros inhibidores de la proteasa, usados para tratar infecciones de VIH/SIDA
- ketoconazol e itraconazol, utilizados para tratar las infecciones fúngicas.
- ciclosporina, utilizada para inhibir el sistema inmunológico (ej. después de transplantes)
- eritromicina, antibiótico utilizado para infecciones bacterianas.

Embarazo

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Docefrez NO puede ser administrado si está embarazada, a menos que se lo indique su médico.

No debe quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, porque Docefrez puede ser perjudicial para el feto. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico.

Si un hombre se somete a tratamiento con Docefrez, se le aconseja no tener descendencia durante y hasta un periodo de 6 meses después del tratamiento y solicitar asesoramiento sobre conservación de esperma antes del tratamiento porque docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

Lactancia

No deberá proceder a la lactancia durante el tratamiento con Docefrez.

Conducción y uso de máquinas

No existen estudios sobre los efectos de Docefrez en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, dado que puede provocar mareos, cansancio y desmayos, no debería conducir o utilizar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos adversos.

Información importante sobre algunos de los componentes de Docefrez

El disolvente contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

3. CÓMO USAR DOCEFREZ

Su médico calculará su dosis en función de su superficie corporal en m² (depende del peso y de la altura) y su estado físico general.

Un profesional sanitario le proporcionará Docefrez en el hospital. Se administra a través de goteo en una vena (perfusión intravenosa) durante una hora aproximadamente. Normalmente debería recibir su perfusión de Docefrez cada tres semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y/o frecuencia de administración dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre, su estado general y la aparición de determinados efectos adversos. Informe a su médico o enfermero si tiene fiebre, diarrea, llagas en la boca, sensación de adormecimiento u hormigueo.

Su médico puede recetarle otros medicamentos antes o durante el tratamiento con Docefrez:

- para minimizar las reacciones alérgicas y la retención de líquidos (pretratamiento con corticoides orales, como la dexametasona),
- para estimular su médula espinal para producir más células hemáticas (ej. filgrastim).

Si tiene más dudas sobre el uso de esta medicina, pregunte a su médico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Docefrez puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden producirse con determinadas frecuencias, que se definen del siguiente modo:

- muy frecuentes: afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: afecta a 1 a 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afecta a 1 a 10 de cada 1.000 pacientes
- raras: afecta a 1 a 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raras: afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos más frecuentes de Docefrez, cuando se producen solos, son la disminución del número de glóbulos rojos o glóbulos blancos, alopecia, náuseas, llagas en la boca, diarrea y cansancio (todos muy comunes).

Informe a su médico o enfermero inmediatamente durante o inmediatamente después de la perfusión, si nota cualquiera de los siguientes síntomas de reacciones alérgicas (muy frecuentes):

- enrojecimiento, reacciones cutáneas, picores
- tensión en el pecho, dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda
- presión sanguínea baja.

Otros efectos adversos muy frecuentes:

- fiebre*: informe a su médico o enfermero inmediatamente
- infecciones, incluida neumonía y septicemia
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia, con síntomas de palidez, debilitamiento)
- disminución del número de glóbulos blancos (le pueden hacer más propenso a infecciones)
- disminución del número de plaquetas (mayor riesgo de hemorragias inesperadas)
- reacciones alérgicas (véase más arriba)
- dolor de cabeza*, insomnio*
- sensación de adormecimiento u hormigueo, trastornos del gusto (debido al daño de los nervios)
- dolor en las articulaciones musculares
- inflamación de los ojos o aumento del lagrimeo
- hinchamiento causado por líquidos de los nódulos linfáticos que se extiende a lugares infrecuentes
- hinchamiento de las manos, los pies, las piernas
- dificultad para respirar, tos*
- nariz goteante o cargada; inflamación de la garganta y la nariz*
- hemorragias nasales
- llagas en la boca
- náuseas, vómitos, indigestión*, dolor abdominal*
- diarrea, estreñimiento*
- alopecia
- enrojecimiento e hinchamiento de las palmas de las manos o plantas de los pies que puede provocar que la piel se pele (también puede ocurrir en los brazos, cara o cuerpo)*
- cambio en el color de las uñas*, que pueden desprenderse
- dolores y achaques musculares; dolor de espalda o dolor óseo*

- cambio o ausencia del periodo menstrual*
- cansancio, dolor, síntomas gripales*
- pérdida de apetito (anorexia), pérdida o aumento de peso*

Efectos adversos frecuentes:

- infección fúngica de la boca (candidiasis oral)
- deshidratación
- mareos, problemas auditivos
- disminución de la presión sanguínea (hipotensión), fallos cardíacos, ritmo cardíaco irregular (arritmia)
- sequedad bucal, dificultad o dolor al tragar, inflamación de la garganta (oseofagitis)
- hemorragia
- aumento de las enzimas del hígado (en los análisis de sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

- desmayos
- en el lugar de la inyección: reacciones cutáneas, inflamación de la vena o hinchazón
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- coágulos de sangre.

Cuando se suministra Docefrez en combinación con otras medicinas contra el cáncer, la frecuencia o gravedad de algunos efectos adversos puede aumentar. Los efectos adversos marcados con “*” se detectaron cuando se suministró Docefrez en combinación con otros medicamentos.

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, comuníquese a su médico o enfermero.

5. CONSERVACIÓN DE DOCEFREZ

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

No utilice Docefrez después de la fecha de caducidad que se indica en el envase y vial después de EXP.

La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 8 horas mantenida entre 2 °C y 8 °C o por debajo de 25 °C y de la solución final para perfusión durante 4 horas a temperatura ambiente.

La perfusión debe utilizarse en un plazo de 4 horas por debajo de 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Docefrez

- El principio activo es docetaxel.

Docefrez 20 mg en polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 20 mg de docetaxel (anhidro). Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel. El disolvente contiene 35,4% p/p de etanol y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

Docefrez 20 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión:

Vial de polvo: Docefrez es un polvo blanco liofilizado, suministrado en un vial de vidrio incoloro con un tapón de goma gris sin látex y un sello de aluminio verde.

Vial de disolvente: 1 ml de solución transparente e incolora suministrada en un vial de vidrio con tapón de goma gris sin látex y un sello de aluminio azul.

Cada envase contiene: 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos
tel. +31 (0)23 568 5501

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia**Norge**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Este prospecto ha sido aprobado en

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DEL CONCENTRADO DE DOCEFREZ 20 MG EN POLVO Y DISOLVENTE DE DOCEFREZ PARA LA ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN

Es importante que lea cuidadosamente el contenido de este procedimiento antes de preparar la solución premezcla de Docefrez o la solución para perfusión de Docefrez.

1. FORMULACIÓN

Docefrez 20 mg en polvo es un polvo liofilizado blanco o blanco roto que contiene 20 mg (más un excedente del 22%: 24,4 mg) de docetaxel (anhidro). El disolvente para Docefrez es una solución 35,4% p/p de etanol (anhidro) en polisorbato 80. Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel.

2. PRESENTACIÓN

Docefrez se suministra como viales monodosis.

Cada envase de Docefrez 20 mg en polvo para concentrado para solución para perfusión contiene un vial monodosis de docetaxel (anhidro) (20 mg con relleno correspondiente de 24,4 mg) como polvo liofilizado y un vial monodosis correspondiente con 1 ml de disolvente que consiste en 35,4% (p/p) de etanol (anhidro) en polisorbato 80.

El excedente garantiza que después de la disolución con el volumen extraíble íntegro del vial de disolvente que acompaña para Docefrez, haya una solución reconstituida mínima extraíble de 0,84 ml que contiene 20 mg/0,5 ml de docetaxel.

Los viales de Docefrez deben almacenarse refrigerados. No congelar. Docefrez no debe utilizarse después de la fecha de caducidad mostrada en el envase y los viales.

2.1 Viales de polvo Docefrez 20 mg

Docefrez 20 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

- El vial de Docefrez 20mg contiene un polvo liofilizado blanco o blanco roto en un vial de vidrio incoloro tubular de 5 ml con un tapón de goma gris de 20 mm y sellado con un sello de aluminio verde oscuro intenso.
- Cada vial de Docefrez 20 mg contiene 20 mg de docetaxel (anhidro) (más un excedente del 22%: 24,4 mg de docetaxel).

2.2 Viales de disolvente Docefrez 20 mg

El disolvente para Docefrez es del 35,4% p/p de etanol en polisorbato 80.

Disolvente para Docefrez 20 mg, polvo para solución para perfusión.

- El vial de Docefrez 20mg contiene un polvo liofilizado blanco o blanco roto en un vial de vidrio transparente tubular de 5 ml con un tapón de goma gris de 20 mm y sellado con un sello de aluminio verde oscuro intenso.
- Cada vial de disolvente de Docefrez 20 mg contiene 1 ml de 35,4% p/p de etanol en polisorbato 80

Se incluyen los excedentes para garantizar que, después de la disolución con el volumen íntegro del vial de disolvente que acompaña, se pueda sacar del vial el volumen mínimo extraíble de concentrado reconstituido con 20 u 80 mg de docetaxel, respectivamente.

3. RECOMENDACIONES PARA LA MANIPULACIÓN SEGURA

Docefrez 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 Docefrez. Se recomienda utilizar guantes.

Si el polvo de Docefrez, la solución reconstituida o la solución de perfusión, entran en contacto con la piel, la parte afectada se debe lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si el concentrado de Docefrez, la solución reconstituida o la solución de perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, se debe lavar inmediata y minuciosamente con agua.

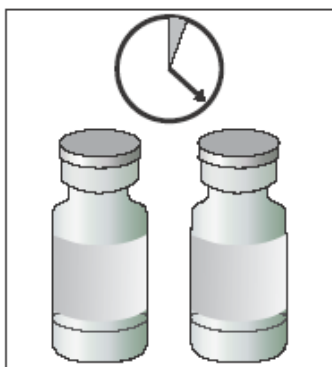
4. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

No deben utilizarse equipos ni dispositivos de PVC. Docefrez es incompatible con equipos y dispositivos de PVC.

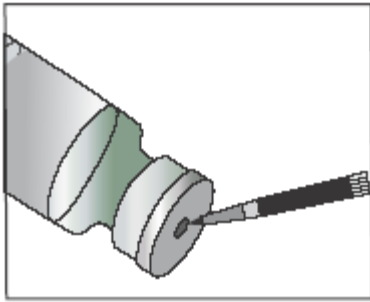
Docefrez polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión es sólo para uso individual.

4.1 Preparación de Docefrez polvo para solución para perfusión.

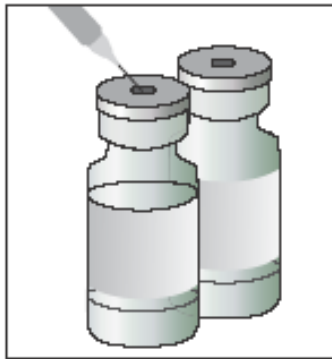
4.1.1 Si se almacenan los viales en el refrigerador, sacar el número necesario de envases de Docefrez y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C).



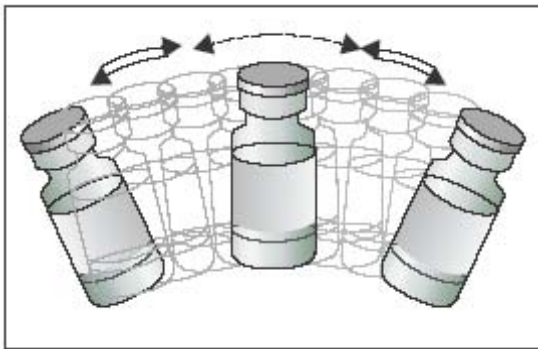
4.1.2 Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docefrez, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.



4.1.3 Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docefrez.

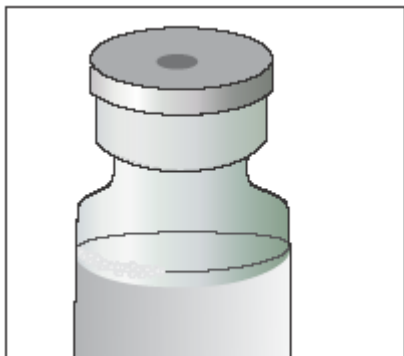


4.1.4 Retire la jeringa y la aguja y agítelo bien para que el polvo se disuelva por completo.



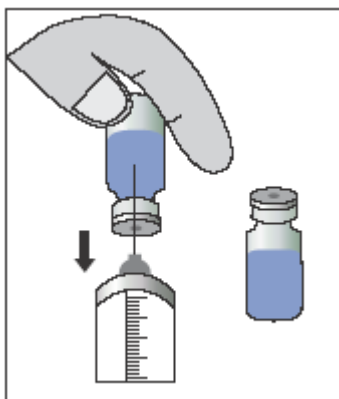
4.1.5 Deje reposar el vial reconstituido durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°) y a continuación compruebe que la solución es homogénea y clara.

La solución reconstituida contiene aproximadamente 24 mg/ml de docetaxel y deberá utilizarse inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, la estabilidad química y física de la solución de premezcla se ha demostrado durante 8 horas cuando está almacenada entre 2° C y 8° C o a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C).



4.2 Preparación de la solución de perfusión

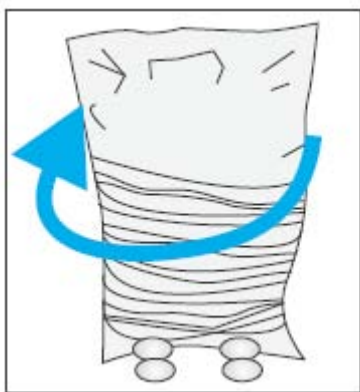
4.2.1 Es posible que se requiera más de un vial de solución reconstituida para obtener la dosis necesaria para el paciente. Según la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraiga asépticamente el volumen correspondiente del número adecuado de soluciones reconstituidas utilizando jeringas graduadas equipadas con una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría un envase de 80 mg y tres envases de 20 mg. La solución reconstituida contiene ~ 24 mg/ml de docetaxel, correspondiente con un volumen extraíble de aproximadamente 20 mg/0.84 ml y 80 mg/3.36 ml.



4.2.2 Inyectar el volumen necesario de solución reconstituida en una bolsa o un frasco de perfusión de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9mg/ml al 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 Docefrez 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 reconstituida y la solución para perfusión de Docefrez 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.

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO
Docefrez 80 mg concentrado y disolvente para solución para perfusión
Docetaxel

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Docefrez y para qué se utiliza
2. Antes de usar Docefrez
3. Cómo usar Docefrez
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docefrez
6. Información adicional

1. QUÉ ES DOCEFREZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Docefrez contiene la sustancia activa docetaxel. El docetaxel es una sustancia procedente de las agujas (hojas) del tejo y docetaxel pertenece al grupo de los anticancerosos llamados taxoides.

Docefrez se utiliza solo, o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- cáncer de mama avanzado, solo o en combinación con doxorubicina, trastuzumab o capecitabina.
- cáncer de mama temprano con o sin implicación de ganglios linfáticos, en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- cáncer de pulmón no mitótico (NSCLC), solo o en combinación con cisplatino.
- cáncer de próstata, en combinación con prednisona o prednisolona.
- cáncer gástrico metastásico, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- cáncer de cabeza y cuello, en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. ANTES DE USAR DOCEFREZ

No se le debe administrar Docefrez

- si es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a cualquiera de los demás componentes de Docefrez.
- si el número de células blancas de la sangre es demasiado bajo.
- si tiene una enfermedad hepática grave.

Tenga especial cuidado con Docefrez

Informe a su médico si tiene

- problemas cardíacos
- problemas de hígado
- problemas nefrológicos

Antes de cada dosis de Docefrez, se le realizarán análisis de sangre para comprobar que la cantidad de células hemáticas y la función del hígado son adecuadas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, informe a su médico si está tomando medicamentos que contengan cualquiera de los siguientes principios activos:

- ritonavir y otros inhibidores de la proteasa, usados para tratar infecciones de VIH/SIDA
- ketoconazol e itraconazol, utilizados para tratar las infecciones fúngicas.
- ciclosporina, utilizada para inhibir el sistema inmunológico (ej. después de transplantes)
- eritromicina, antibiótico utilizado para infecciones bacterianas.

Embarazo

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Docefrez NO puede ser administrado si está embarazada, a menos que se lo indique su médico.

No debe quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, porque Docefrez puede ser perjudicial para el feto. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico.

Si un hombre se somete a tratamiento con Docefrez, se le aconseja no tener descendencia durante y hasta un periodo de 6 meses después del tratamiento y solicitar asesoramiento sobre conservación de esperma antes del tratamiento porque docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

Lactancia

No deberá proceder a la lactancia durante el tratamiento con Docefrez.

Conducción y uso de máquinas

No existen estudios sobre los efectos de Docefrez en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, dado que puede provocar mareos, cansancio y desmayos, no debería conducir o utilizar maquinaria si experimenta cualquiera de estos efectos adversos.

Información importante sobre algunos de los componentes de Docefrez

El disolvente contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

3. CÓMO USAR DOCEFREZ

Su médico calculará su dosis en función de su superficie corporal en m² (depende del peso y de la altura) y su estado físico general.

Un profesional sanitario le proporcionará Docefrez en el hospital. Se administra a través de goteo en una vena (perfusión intravenosa) durante una hora aproximadamente. Normalmente debería recibir su perfusión de Docefrez cada tres semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y/o frecuencia de administración dependiendo de los resultados de sus análisis de sangre, su estado general y la aparición de determinados efectos adversos. Informe a su médico o enfermero si tiene fiebre, diarrea, llagas en la boca, sensación de adormecimiento u hormigueo.

Su médico puede recetarle otros medicamentos antes o durante el tratamiento con Docefrez:

- para minimizar las reacciones alérgicas y la retención de líquidos (pretratamiento con corticoides orales, como la dexametasona),
- para estimular su médula espinal para producir más células hemáticas (ej. filgrastim).

Si tiene más dudas sobre el uso de esta medicina, pregunte a su médico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Docefrez puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden producirse con determinadas frecuencias, que se definen del siguiente modo:

- muy frecuentes: afecta a más de 1 de cada 10 pacientes
- frecuentes: afecta a 1 a 10 de cada 100 pacientes
- poco frecuentes: afecta a 1 a 10 de cada 1.000 pacientes
- raras: afecta a 1 a 10 de cada 10.000 pacientes
- muy raras: afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes
- frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Los efectos adversos más frecuentes de Docefrez, cuando se producen solos, son la disminución del número de glóbulos rojos o glóbulos blancos, alopecia, náuseas, llagas en la boca, diarrea y cansancio (todos muy comunes).

Informe a su médico o enfermero inmediatamente durante o inmediatamente después de la perfusión, si nota cualquiera de los siguientes síntomas de reacciones alérgicas (muy frecuentes):

- enrojecimiento, reacciones cutáneas, picores
- tensión en el pecho, dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda
- presión sanguínea baja.

Otros efectos adversos muy frecuentes:

- fiebre*: informe a su médico o enfermero inmediatamente
- infecciones, incluida neumonía y septicemia
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia, con síntomas de palidez, debilitamiento)
- disminución del número de glóbulos blancos (le pueden hacer más propenso a infecciones)
- disminución del número de plaquetas (mayor riesgo de hemorragias inesperadas)
- reacciones alérgicas (véase más arriba)
- dolor de cabeza*, insomnio*
- sensación de adormecimiento u hormigueo, trastornos del gusto (debido al daño de los nervios)
- dolor en las articulaciones musculares
- inflamación de los ojos o aumento del lagrimeo
- hinchamiento causado por líquidos de los nódulos linfáticos que se extiende a lugares infrecuentes
- hinchamiento de las manos, los pies, las piernas
- dificultad para respirar, tos*
- nariz goteante o cargada; inflamación de la garganta y la nariz*
- hemorragias nasales
- llagas en la boca

- náuseas, vómitos, indigestión*, dolor abdominal*
- diarrea, estreñimiento*
- alopecia
- enrojecimiento e hinchamiento de las palmas de las manos o plantas de los pies que puede provocar que la piel se pele (también puede ocurrir en los brazos, cara o cuerpo)*
- cambio en el color de las uñas*, que pueden desprenderse
- dolores y achaques musculares; dolor de espalda o dolor óseo*
- cambio o ausencia del periodo menstrual*
- cansancio, dolor, síntomas gripales*
- pérdida de apetito (anorexia), pérdida o aumento de peso*

Efectos adversos frecuentes:

- infección fúngica de la boca (candidiasis oral)
- deshidratación
- mareos, problemas auditivos
- disminución de la presión sanguínea (hipotensión), fallos cardíacos, ritmo cardíaco irregular (arritmia)
- sequedad bucal, dificultad o dolor al tragar, inflamación de la garganta (oseofagitis)
- hemorragia
- aumento de las enzimas del hígado (en los análisis de sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

- desmayos
- en el lugar de la inyección: reacciones cutáneas, inflamación de la vena o hinchazón
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- coágulos de sangre.

Cuando se suministra Docefrez en combinación con otras medicinas contra el cáncer, la frecuencia o gravedad de algunos efectos adversos puede aumentar. Los efectos adversos marcados con “*” se detectaron cuando se suministró Docefrez en combinación con otros medicamentos.

Si alguno de los efectos adversos se agrava, o si nota cualquier efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, comuníquese a su médico o enfermero.

5. CONSERVACIÓN DE DOCEFREZ

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

No utilice Docefrez después de la fecha de caducidad que se indica en el envase y vial después de EXP.

La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación.

Se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 8 horas mantenida entre 2 °C y 8 °C o por debajo de 25 °C y de la solución final para perfusión durante 4 horas a temperatura ambiente.

La perfusión debe utilizarse en un plazo de 4 horas por debajo de 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Docefrez

- El principio activo es docetaxel.
Docefrez 80 mg en polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 80 mg de docetaxel (anhidro). Una vez reconstituido, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel. El volumen del concentrado es de 4 ml.
El disolvente contiene 35,4% p/p de etanol y polisorbato 80.

Aspecto del producto y contenido del envase

Docefrez 80 mg polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión:

Vial de polvo: Docefrez es un polvo blanco liofilizado, suministrado en un vial de vidrio incoloro con un tapón de goma gris sin látex y un sello de aluminio rojo.

Vial de disolvente: 4 ml de solución transparente e incolora suministrada en un vial de vidrio con tapón de goma gris sin látex y un sello de aluminio marrón.

Cada envase contiene: 1 vial de polvo y 1 vial de disolvente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos
tel. +31 (0)23 568 5501

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

België/Belgique/Belgien

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Luxembourg/Luxemburg

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

България

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Magyarország

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Česká republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Danmark

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Deutschland

SUN Pharmaceuticals Germany GMBH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Germany
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

Eesti

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ελλάδα

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

España

SUN Pharmaceuticals Spain S.L.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataró, 08302
Barcelona
Spain
tel. +34 93 798 02 85

France

SUN Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 6 48 27 05 59

Malta

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Nederland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Norge

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Österreich

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Polska

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Portugal

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

România

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ireland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Ísland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Italia

SUN Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italy
tel. +39 02 33 49 07 93

Κύπρος

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Latvija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Lietuva

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenija

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Slovenská republika

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Suomi/Finland

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
The Netherlands
tel. +31 (0)23 568 5501

United Kingdom

SUN Pharmaceuticals UK Ltd.
1200 Century Way
Thorpe Business Park
Colton, Leeds LS15 8ZA
United Kingdom
tel. +44 113 251 59 27

Este prospecto ha sido aprobado en

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

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN PARA LA UTILIZACIÓN DEL CONCENTRADO DE DOCEFREZ 80 MG EN POLVO Y DISOLVENTE PARA LA ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN

Es importante que lea cuidadosamente el contenido de este procedimiento antes de preparar la solución premezcla de Docefrez o la solución para perfusión de Docefrez.

1. FORMULACIÓN

Docefrez 80 mg en polvo es un polvo liofilizado blanco o blanco roto que contiene 80 mg (más un excedente del 18%: 94,4 mg) de docetaxel (anhidro). El disolvente para Docefrez es una solución 35,4% p/p de etanol (anhidro) en polisorbato 80. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 24 mg de docetaxel.

2. PRESENTACIÓN

Docefrez se suministra como viales monodosis.

Cada envase de Docefrez 80 mg en polvo para concentrado para solución para perfusión contiene un vial monodosis de docetaxel (anhidro) (80 mg con relleno correspondiente de 94,4 mg) como polvo liofilizado y un vial monodosis correspondiente con 4,0 ml de disolvente que consiste en 35,4% (p/p) de etanol (anhidro) en polisorbato 80.

El excedente garantiza que después de la disolución con el volumen extraíble íntegro del vial de disolvente que acompaña para Docefrez, haya una solución reconstituida mínima extraíble de 3,36 ml que contiene 80 mg de docetaxel.

Los viales de Docefrez deben almacenarse refrigerados. No congelar. Docefrez no debe utilizarse después de la fecha de caducidad mostrada en el envase y los viales.

2.1 Viales de polvo Docefrez 80 mg

Docefrez 80 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

- El vial de Docefrez 80 mg contiene un polvo liofilizado blanco o blanco roto en un vial tubular de 15 mm de vidrio incoloro con un tapón de goma gris de 20 mm y un sello de aluminio rojo oscuro intenso.
- Cada vial de Docefrez 80 mg contiene 80 mg de docetaxel (anhidro) (más un excedente del 18%: 94,4 mg de docetaxel).

2.2 Viales de disolvente Docefrez 80 mg

El disolvente para Docefrez es del 35,4% p/p de etanol en polisorbato 80.

Disolvente para Docefrez 80 mg polvo para solución para perfusión.

- El vial de Docefrez 80 mg contiene un polvo liofilizado blanco o blanco roto en un vial de vidrio transparente tubular de 5 ml con un tapón de goma gris de 20 mm y sellado con un sello de aluminio marrón intenso.
- Cada vial de disolvente de Docefrez 80 mg contiene 4 ml de 35,4% p/p de etanol en polisorbato 80

Se incluyen los excedentes para garantizar que, después de la disolución con el volumen íntegro del vial de disolvente que acompaña, se pueda sacar del vial el volumen mínimo extraíble de concentrado reconstituido con 20 u 80 mg de docetaxel, respectivamente.

3. RECOMENDACIONES PARA LA MANIPULACIÓN SEGURA

Docefrez 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 Docefrez. Se recomienda utilizar guantes.

Si el polvo de Docefrez, la solución reconstituida 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 Docefrez, la solución reconstituida o la solución de perfusión, entran en contacto con las membranas mucosas, se deberán lavar inmediata y minuciosamente con agua.

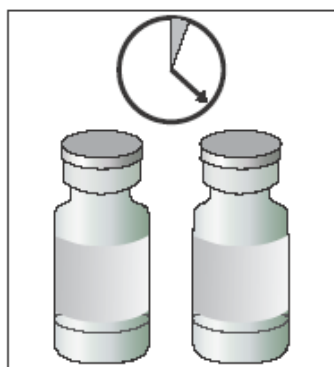
4. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA

No deben utilizarse equipos ni dispositivos de PVC. Docefrez es incompatible con equipos y dispositivos de PVC.

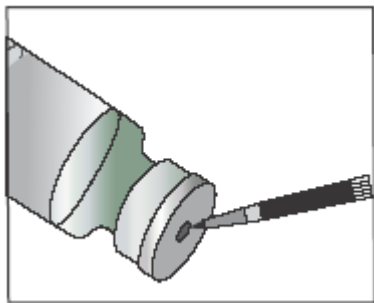
Docefrez polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión es sólo para uso individual.

4.1 Preparación de Docefrez polvo para solución para perfusión.

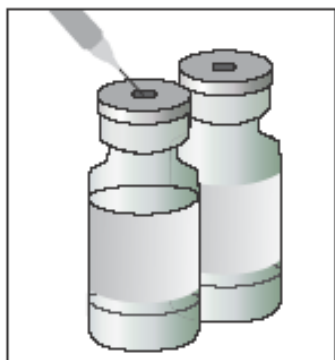
4.1.1 Si se almacenan los viales en el refrigerador, sacar el número necesario de envases de Docefrez y dejar en reposo 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C).



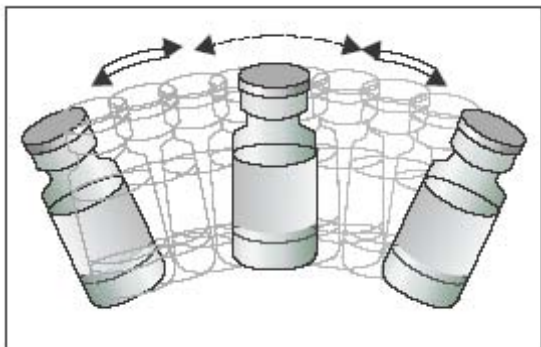
4.1.2 Extraer de forma aséptica todo el contenido del vial de disolvente para Docefrez, utilizando una jeringa con una aguja incorporada e invirtiendo parcialmente el vial.



4.1.3 Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Docefrez.

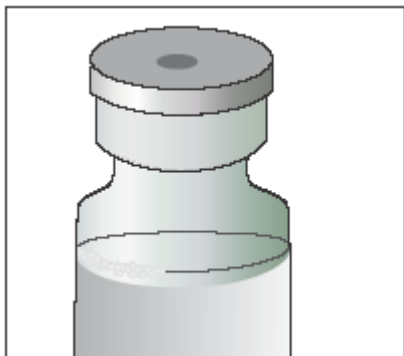


4.1.4 Retire la jeringa y la aguja y agítelo bien para que el polvo se disuelva por completo.



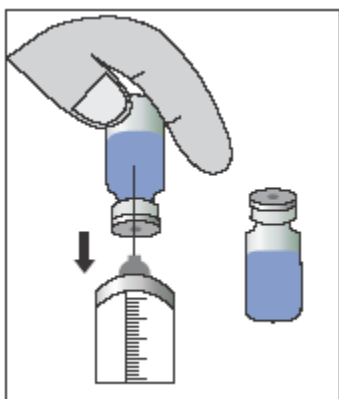
4.1.5 Deje reposar el vial reconstituido durante 5 minutos a temperatura ambiente (por debajo de 25°) y a continuación compruebe que la solución es homogénea y clara.

La solución reconstituida contiene aproximadamente 24 mg/ml de docetaxel y deberá utilizarse inmediatamente después de su preparación. Sin embargo, la estabilidad química y física de la solución de premezcla se ha demostrado durante 8 horas cuando está almacenada entre 2° C y 8° C o a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C).



4.2 Preparación de la solución de perfusión

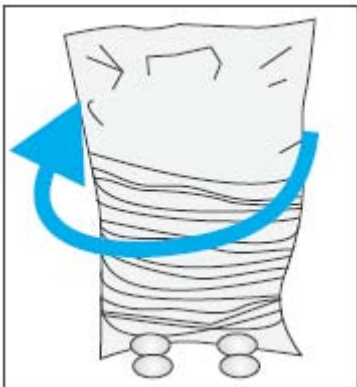
4.2.1 Es posible que se requiera más de un vial de solución reconstituida para obtener la dosis necesaria para el paciente. Según la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraiga asépticamente el volumen correspondiente del número adecuado de soluciones reconstituidas utilizando jeringas graduadas equipadas con una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría un envase de 80 mg y tres envases de 20 mg. La solución reconstituida contiene ~ 24 mg/ml de docetaxel, correspondiente con un volumen extraíble de aproximadamente 20 mg/0.84 ml y 80 mg/3.36 ml.



4.2.2 Inyectar el volumen necesario de solución reconstituida en una bolsa o un frasco de perfusión de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico 9mg/ml al 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 Docefrez 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 reconstituida y la solución para perfusión de Docefrez 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.

Medicamento con autorización anulada