

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 395 mg de etanol anhidro.

Un vial de 1 ml de concentrado contiene 395 mg de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es de color amarillo claro a amarillo pardo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

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

- Cáncer de mama con afectación ganglionar operable
- Cáncer de mama sin afectación ganglionar operable

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

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

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

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

Docetaxel Mylan en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento previo deberá haber incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón no microcítico

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

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

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

4.2 Posología y forma de administración

El uso de docetaxel debe limitarse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica (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 adyuvante 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 un periodo de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/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, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³.

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

Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 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, continuando el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

Población pediátrica

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

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

Pacientes de edad avanzada

En base 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 incluidos en la sección 6.1.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior 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 (ej. 8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

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

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

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

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

Trastornos oculares

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

Otras

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

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

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

Neutropenia comprometida

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

Reacciones gastrointestinales

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Leucemia

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

Pacientes con 4 ó + ganglios

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

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

Excipientes

Este medicamento contiene etanol 50% vol. (alcohol), es decir, un máximo de 0,395 g por vial, lo que equivale a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino por vial.

Es nocivo para las personas con alcoholismo.

Deberá tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y grupos de riesgo elevado como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede afectar a los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar máquinas.

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, el ketoconazol y la eritromicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

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

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

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

afectan a la unión del docetaxel a proteínas. Además la dexametasona no afecta a la unión del docetaxel a proteínas. El docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Fertilidad

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

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

- 332 pacientes que recibieron docetaxel combinado con prednisona o prednisolona (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 1.276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805, respectivamente) que recibieron docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes en la parte de fase III del estudio y 79 pacientes en la parte de fase II) que recibieron docetaxel combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados 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 pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia:

Sistema de clasificación 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 neutropenia de G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión; hipertensión; hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); diarrea (G3/4: 4%); náuseas (G3/4: 4%); vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); dolor abdominal (grave: 1%); hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacción cutánea (G3/4: 5,9%); trastornos ungueales (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	Reacciones en el lugar de la perfusión; dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 4%); aumento de AST G3/4 (< 3%); aumento de ALT G3/4 (< 2%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

Sistema de clasificación 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; reacción cutánea (G3/4: 0,8%)	Trastornos ungueales (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 la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2%)

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² combinado con doxorubicina

Sistema de clasificación 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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca; 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; trastornos ungueales (grave: 0,4%); reacción cutánea (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	Reacciones en el lugar de la perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2,5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); aumento de ALT G3/4 (< 1%)

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); anemia (G3/4: 6,9%); trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
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; trastornos ungueales (grave: 0,7%); reacción cutánea (G3/4: < 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); retención de líquidos (grave: 0,7%); fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacciones en el lugar de la perfusión; dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² combinado con trastuzumab

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); neutropenia febril (incluye neutropenia asociada a fiebre y al uso de antibióticos) o septicemia neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; cefalea; disgeusia; hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca
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, sarpullido; trastornos ungueales	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; artralgia; dolor en las extremidades; dolor óseo; dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; edema periférico; pirexia; fatiga; inflamación de la mucosa; dolor; enfermedad pseudogripal; dolor torácico; escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4: 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Trastornos 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.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² combinado con capecitabina

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis bucal (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; cefalea (G3/4: < 1%); neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%);	Disnea (G3/4: 1%); tos (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
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 en parte superior del abdomen; sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); alopecia (G3/4: 6%); trastornos ungueales (G3/4: 2%)	Dermatitis; sarpullido eritematoso (G3/4: < 1%); decoloración ungueal; onicólisis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en las 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		Pérdida de peso; aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata para Docetaxel 75 mg/m² combinado con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardíacos		Reducción de la función 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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; trastornos ungueales (no grave)	Sarpullido exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); retención de líquidos (grave: 0,6%)	

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805); datos agrupados.

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocitopenia (G3/4: 1,6%); neutropenia febril (G3/4: ND)		
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	Sofocos (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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); estomatitis (G3/4: 6,0%); vómitos (G3/4: 4,2%); diarrea (G3/4: 3,4%); estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (persistente: <3 %); trastornos cutáneos (G3/4: 0,6%) trastornos ungueales (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: ND)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10,0%); pirexia (G3/4: ND); edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); pérdida de peso (G3/4: 0,2%)	

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes del brazo FAC.

Al final del periodo de seguimiento (media real de seguimiento de 96 meses), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

En el estudio GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes en el brazo TAC y en 1 de los 2 pacientes del brazo FAC al final de la quimioterapia, y no se resolvió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses). La astenia persistió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3 %) en el brazo TAC y 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

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

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

Complicaciones neutropénicas

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

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

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

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocitopenia (G3/4: 8,8%); neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición (G3/4: 0%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); náuseas (G3/4: 16%); estomatitis (G3/4: 23,7%); vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Sarpullido con prurito (G3/4: 0,7%); trastornos ungueales (G3/4: 0,7%); exfoliación 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/potencialmente mortal: 1%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); infección neutropénica		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); anemia (G3/4: 9,2%); trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia; neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición	
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); estomatitis (G3/4: 4,0%); diarrea (G3/4: 2,9%); vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento; esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); dolor abdominal; dispepsia; hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Sarpullido con prurito; sequedad de piel; exfoliación 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%); pirexia (G3/4: 0,6%); retención de líquidos; edema		

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl., quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); anemia (G3/4: 12,4%); trombocitopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Alteración de la audición (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia miocárdica
Trastornos vasculares			Trastorno venoso
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); estomatitis (G3/4: 20,7%); vómitos (G3/4: 8,4%); diarrea (G3/4: 6,8%); esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 12,0%); estreñimiento (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); sarpullido con prurito	Sequedad de piel; descamación	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); pirexia (G3/4: 3,6%); retención de líquidos (G3/4: 1,2); edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		Aumento de peso

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han descrito casos de ototoxicidad, trastornos auditivos y/o pérdida auditiva.

Trastornos cardíacos

Rara vez se han descrito casos de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD02

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia y seguridad clínica

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un estudio multicéntrico randomizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS $\geq 80\%$, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m² de doxorrubicina 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 realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

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

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

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

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

Pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar operable, elegibles para 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.

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

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

10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 % de reducción del riesgo de recaídas comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,84, IC 95 % (0,65-1,68), $p=0,1646$). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

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

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

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia sin enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC _{95%}
Global	539	0,68	0,49-0,93
Edad categoría 1			
< 50 años	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 años	279	0,67	0,43-1,05
Edad categoría 2			
< 35 años	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 años	497	0,73	0,52-1,01
Estado de receptores hormonales			
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 (incluye grado no evaluado)	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 de menopausia			
Premenopáusica	285	0,64	0,40-1
Posmenopáusica	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n = 539)	(n = 521)	(IC _{95%})	Valor de p
Cumple 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; RE = receptor de estrógenos

RP = receptor de progesterona

^aRE/RP negativo o grado 3 o tamaño tumoral > 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 randomizados 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 estudio abierto, multicéntrico, randomizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/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 randomizado 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 de 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 en el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una mayor incidencia de anemia grave (15,8% frente al 8,5%) que el grupo AT y, además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), reducción de FEVI absoluta $\geq 20\%$ (13,1% frente al 6,1%), reducción de FEVI absoluta $\geq 30\%$ (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes por toxicidad en 1 paciente del grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 por choque séptico y 3 por insuficiencia cardíaca congestiva).

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

Parámetro	Docetaxel + 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

Docetaxel en combinación con capecitabina

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/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 aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (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 aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); $p = 0,0058$. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/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 fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se randomizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky $\geq 70\%$, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 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 (Criterio principal de valoración):			
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 de tratamientos: 5,4% [IC _{95%} : -1,1; 12,0]
Supervivencia a los 2 años (%)	21	14	Diferencia de tratamientos: 6,2% [IC _{95%} : 0,2; 12,3]
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas):	22,0	23,0	Razón de riesgos: 1,032 [IC _{95%} : 0,876; 1,216]
Tasa de respuesta global (%):	31,6	24,5	Diferencia de 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 randomizado en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS $\geq$ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

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

[†] Stratified log rank test

*Proporción para la significación estadística = 0,0175

** PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/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 el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T) 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 brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ($\geq 25\%$ de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). La radioterapia locorregional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70

Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del brazo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF, $p = 0,0042$ (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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	

Un cociente de riesgos instantáneos inferior a 1 favorece el tratamiento de docetaxel + cisplatino + 5-FU

*Modelo de Cox (ajuste para la localización tumoral primaria, estadios clínicos T y N y PSWHO)

**Prueba del orden logarítmico

***Prueba de χ^2

Parámetros de la 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 beneficios clínicos

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

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

- Quimioterapia de inducción seguido de quimioterapia (TAX324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/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 estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, $p = 0,0058$) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank $p = 0,004$. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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 +/- quimiorradioterapia] (%) (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

Absorción

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.

Distribución

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%.

Eliminación

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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Insuficiencia hepática

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

Retención de líquidos

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

Tratamiento combinado

Doxorubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatino

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

Cisplatino y 5-fluorouracilo

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

Prednisona y dexametasona

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

Prednisona

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del docetaxel.

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

Los efectos indeseables sobre los testículos observados en estudios de toxicidad en roedores indican que docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Polisorbato 80
Ácido cítrico (ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial no abierto
12 meses.

Vial abierto

Un vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrir. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Tras la adición a la bolsa de perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas y el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Una vez preparada de la forma recomendada en la bolsa de perfusión no-PVC, la solución para perfusión de docetaxel, conservada a una temperatura inferior a 25°C, es estable durante 6 horas. Debe usarse antes de 6 horas (incluida la administración intravenosa durante una hora de la perfusión).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas, cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I, de 6 ml, con tapón de goma de bromobutilo, sello aluminio y tapón de plástico desprendible, que contiene 1 ml de concentrado para solución para perfusión.

Estuche con 1 vial o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel Mylan es un antineoplásico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, debe proceder con precaución al manipular y preparar las soluciones de Docetaxel MYLAN. Se recomienda usar guantes.

Si Docetaxel Mylan Concentrado o solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua y jabón.

Si Docetaxel Mylan Concentrado o solución para perfusión entrase en contacto con las mucosas, lávese inmediatamente y en profundidad con agua.

Preparación de la administración intravenosa

Preparación de la solución para perfusión

Puede ser necesario más de un vial para obtener la dosis requerida para el paciente.

Basándose en la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraer asépticamente el volumen correspondiente de concentrado para solución que contiene 20 mg/ml de docetaxel de un número adecuado de viales usando jeringas graduadas equipadas con una aguja 21 G. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de docetaxel concentrado para solución para perfusión.

Injectar el volumen requerido del concentrado para solución en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contiene solución de glucosa al 5% o solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de perfusión, de forma que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Mezclar la bolsa o la botella de perfusión manualmente con movimientos oscilantes.

La solución de la bolsa para perfusión debe usarse antes de 6 horas por debajo de 25°C y condiciones de iluminación normal, incluida la perfusión de una hora al paciente.

Al igual que todos los productos parenterales, Docetaxel Mylan concentrado para solución o solución diluida para perfusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso y deben desecharse las soluciones que contengan un precipitado.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/748/001 - 1 vial
EU/1/11/748/002 - 5 viales

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

Fecha de la primera autorización: 31 Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 395 mg de etanol anhidro.

Un vial de 4 ml de concentrado contiene 1,58 g de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es de color amarillo claro a amarillo pardo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

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

- Cáncer de mama con afectación ganglionar operable
- Cáncer de mama sin afectación ganglionar operable

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

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

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

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

Docetaxel Mylan en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento previo deberá haber incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón no microcítico

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

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

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

4.2 Posología y forma de administración

El uso de docetaxel debe limitarse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica (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 adyuvante 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 un periodo de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/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, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³.

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

Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 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, continuando el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

Población pediátrica

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

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

Pacientes de edad avanzada

En base 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 incluidos en la sección 6.1.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior 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 (ej. 8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

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

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

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

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

Trastornos oculares

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

Otras

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

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

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

Neutropenia comprometida

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

Reacciones gastrointestinales

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Leucemia

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

Pacientes con 4 ó + ganglios

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

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

Excipientes

Este medicamento contiene etanol 50% vol. (alcohol), es decir, un máximo de 1,58 g por vial, lo que equivale a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino por vial.

Es nocivo para las personas con alcoholismo.

Deberá tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y grupos de riesgo elevado como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede afectar a los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar máquinas.

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, el ketoconazol y la eritromicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

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

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

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

afectan a la unión del docetaxel a proteínas. Además la dexametasona no afecta a la unión del docetaxel a proteínas. El docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Fertilidad

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

Por tanto, se aconseja a los varones tratados con docetaxel que no engendren hijos hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan asesoramiento para la conservación de sus espermatozoides antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

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

- 332 pacientes que recibieron docetaxel combinado con prednisona o prednisolona (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 1.276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805, respectivamente) que recibieron docetaxel combinado con doxorrubicina y ciclofosfamida (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes en la parte de fase III del estudio y 79 pacientes en la parte de fase II) que recibieron docetaxel combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados 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 pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación 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 neutropenia de G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión; hipertensión; hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); diarrea (G3/4: 4%); náuseas (G3/4: 4%); vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); dolor abdominal (grave: 1%); hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacción cutánea (G3/4: 5,9%); trastornos ungueales (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	Reacciones en el lugar de la perfusión; dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 4%); aumento de AST G3/4 (< 3%); aumento de ALT G3/4 (< 2%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); anemia (G3/4: 10,8%); trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (no grave)
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 3,3%); estomatitis (G3/4: 1,7%); vómitos (G3/4: 0,8%); diarrea (G3/4: 1,7%)	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacción cutánea (G3/4: 0,8%)	Trastornos ungueales (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 la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² combinado con doxorubicina

Sistema de clasificación 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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca; 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; trastornos ungueales (grave: 0,4%); reacción cutánea (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	Reacciones en el lugar de la perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2,5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); aumento de ALT G3/4 (< 1%)

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); anemia (G3/4: 6,9%); trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
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; trastornos ungueales (grave: 0,7%); reacción cutánea (G3/4: < 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); retención de líquidos (grave: 0,7%); fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacciones en el lugar de la perfusión; dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² combinado con trastuzumab

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); neutropenia febril (incluye neutropenia asociada a fiebre y al uso de antibióticos) o septicemia neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; cefalea; disgeusia; hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca
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, sarpullido; trastornos ungueales	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; artralgia; dolor en las extremidades; dolor óseo; dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; edema periférico; pirexia; fatiga; inflamación de la mucosa; dolor; enfermedad pseudogripal; dolor torácico; escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4: 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Trastornos 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.

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² combinado con capecitabina

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis bucal (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; cefalea (G3/4: < 1%); neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%);	Disnea (G3/4: 1%); tos (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
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 en parte superior del abdomen; sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); alopecia (G3/4: 6%); trastornos ungueales (G3/4: 2%)	Dermatitis; sarpullido eritematoso (G3/4: < 1%); decoloración ungueal; onicólisis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en las 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		Pérdida de peso; aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata para Docetaxel 75 mg/m² combinado con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardíacos		Reducción de la función 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; trastornos ungueales (no grave)	Sarpullido exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); retención de líquidos (grave: 0,6%)	

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805); datos agrupados.

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocitopenia (G3/4: 1,6%); neutropenia febril (G3/4: ND)		
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	Sofocos (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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); estomatitis (G3/4: 6,0%); vómitos (G3/4: 4,2%); diarrea (G3/4: 3,4%); estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (persistente: <3%); trastornos cutáneos (G3/4: 0,6%) trastornos ungueales (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: ND)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10,0%); pirexia (G3/4: ND); edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); pérdida de peso (G3/4: 0,2%)	

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes del brazo FAC.

Al final del periodo de seguimiento (media real de seguimiento de 96 meses), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

En el estudio GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes en el brazo TAC y en 1 de los 2 pacientes del brazo FAC al final de la quimioterapia, y no se resolvió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses). La astenia persistió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3 %) en el brazo TAC y 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

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

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

Complicaciones neutropénicas

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

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

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

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocitopenia (G3/4: 8,8%); neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición (G3/4: 0%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); náuseas (G3/4: 16%); estomatitis (G3/4: 23,7%); vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Sarpullido con prurito (G3/4: 0,7%); trastornos ungueales (G3/4: 0,7%); exfoliación 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/potencialmente mortal: 1%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); infección neutropénica		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); anemia (G3/4: 9,2%); trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia; neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición	
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); estomatitis (G3/4: 4,0%); diarrea (G3/4: 2,9%); vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento; esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); dolor abdominal; dispepsia; hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Sarpullido con prurito; sequedad de piel; exfoliación 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%); pirexia (G3/4: 0,6%); retención de líquidos; edema		

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl., quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); anemia (G3/4: 12,4%); trombocitopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Alteración de la audición (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia miocárdica
Trastornos vasculares			Trastorno venoso
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); estomatitis (G3/4: 20,7%); vómitos (G3/4: 8,4%); diarrea (G3/4: 6,8%); esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 12,0%); estreñimiento (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); sarpullido con prurito	Sequedad de piel; descamación	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); pirexia (G3/4: 3,6%); retención de líquidos (G3/4: 1,2); edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		Aumento de peso

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han descrito casos de ototoxicidad, trastornos auditivos y/o pérdida auditiva.

Trastornos cardíacos

Rara vez se han descrito casos de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Rara vez se han descrito casos de deshidratación como consecuencia de episodios gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han descrito casos aislados de obstrucción del íleo e intestinal.

Trastornos hepato biliares

Muy rara vez se han descrito casos de hepatitis, mortales en algunos casos, principalmente en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En muy raras ocasiones se han descrito casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones ampollosas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con docetaxel. En algunos casos, algunos factores concomitantes pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos. Se han descrito con docetaxel alteraciones de tipo esclerodérmico precedidas generalmente por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia persistente.

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD02

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia y seguridad clínica

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un estudio multicéntrico randomizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS $\geq$ 80%, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m² de doxorrubicina 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 realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

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

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

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

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

Pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar operable, elegibles para 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.

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

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

10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 % de reducción del riesgo de recaídas comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,84, IC 95 % (0,65-1,68), $p=0,1646$). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

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

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

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia sin enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC _{95%}
Global	539	0,68	0,49-0,93
Edad categoría 1			
< 50 años	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 años	279	0,67	0,43-1,05
Edad categoría 2			
< 35 años	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 años	497	0,73	0,52-1,01
Estado de receptores hormonales			
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 (incluye grado no evaluado)	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 de menopausia			
Premenopáusica	285	0,64	0,40-1
Posmenopáusica	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n = 539)	(n = 521)	(IC _{95%})	Valor de p
Cumple 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; RE = receptor de estrógenos

RP = receptor de progesterona

^aRE/RP negativo o grado 3 o tamaño tumoral > 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 randomizados 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 estudio abierto, multicéntrico, randomizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/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 randomizado 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 de 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 en el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una mayor incidencia de anemia grave (15,8% frente al 8,5%) que el grupo AT y, además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), reducción de FEVI absoluta $\geq 20\%$ (13,1% frente al 6,1%), reducción de FEVI absoluta $\geq 30\%$ (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes por toxicidad en 1 paciente del grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 por choque séptico y 3 por insuficiencia cardíaca congestiva).

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

Parámetro	Docetaxel + 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

Docetaxel en combinación con capecitabina

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/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 aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (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 aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); $p = 0,0058$. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/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 fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se randomizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky $\geq 70\%$, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 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 (Criterio principal de valoración):			
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 de tratamientos: 5,4% [IC _{95%} : -1,1; 12,0]
Supervivencia a los 2 años (%)	21	14	Diferencia de tratamientos: 6,2% [IC _{95%} : 0,2; 12,3]
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas):	22,0	23,0	Razón de riesgos: 1,032 [IC _{95%} : 0,876; 1,216]
Tasa de respuesta global (%):	31,6	24,5	Diferencia de 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 randomizado en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS $\geq$ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

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

[†] Stratified log rank test

*Proporción para la significación estadística = 0,0175

** PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/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 el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T) 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 brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ($\geq 25\%$ de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). La radioterapia locorregional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70

Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del brazo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF, $p = 0,0042$ (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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	

Un cociente de riesgos instantáneos inferior a 1 favorece el tratamiento de docetaxel + cisplatino + 5-FU

*Modelo de Cox (ajuste para la localización tumoral primaria, estadios clínicos T y N y PSWHO)

**Prueba del orden logarítmico

***Prueba de χ^2

Parámetros de la 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 beneficios clínicos

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

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

- **Quimioterapia de inducción seguido de quimioterapia (TAX324)**

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/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 estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, $p = 0,0058$) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank $p = 0,004$. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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 +/- quimiorradioterapia] (%) (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

Absorción

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.

Distribución

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%.

Eliminación

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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Insuficiencia hepática

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

Retención de líquidos

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

Tratamiento combinado

Doxorubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatino

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

Cisplatino y 5-fluorouracilo

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

Prednisona y dexametasona

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

Prednisona

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del docetaxel.

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

Los efectos indeseables sobre los testículos observados en estudios de toxicidad en roedores indican que docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Polisorbato 80
Ácido cítrico (ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial no abierto
12 meses.

Vial abierto

Un vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrir. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Tras la adición a la bolsa de perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas y el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Una vez preparada de la forma recomendada en la bolsa de perfusión no-PVC, la solución para perfusión de docetaxel, conservada a una temperatura inferior a 25°C, es estable durante 6 horas. Debe usarse antes de 6 horas (incluida la administración intravenosa durante una hora de la perfusión).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas, cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I, de 10 ml, con tapón de goma de bromobutilo, sello aluminio y tapón de plástico desprendible, que contiene 4 ml de concentrado para solución para perfusión.

Estuche con 1 vial o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel Mylan es un antineoplásico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, debe proceder con precaución al manipular y preparar las soluciones de Docetaxel MYLAN. Se recomienda usar guantes.

Si Docetaxel Mylan Concentrado o solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua y jabón.

Si Docetaxel Mylan Concentrado o solución para perfusión entrase en contacto con las mucosas, lávese inmediatamente y en profundidad con agua.

Preparación de la administración intravenosa

Preparación de la solución para perfusión

Puede ser necesario más de un vial para obtener la dosis requerida para el paciente.

Basándose en la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraer asépticamente el volumen correspondiente de concentrado para solución que contiene 20 mg/ml de docetaxel de un número adecuado de viales usando jeringas graduadas equipadas con una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de docetaxel concentrado para solución para perfusión.

Injectar el volumen requerido del concentrado para solución en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contiene solución de glucosa al 5% o solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de perfusión, de forma que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Mezclar la bolsa o la botella de perfusión manualmente con movimientos oscilantes.

La solución de la bolsa para perfusión debe usarse antes de 6 horas por debajo de 25°C y condiciones de iluminación normal, incluida la perfusión de una hora al paciente.

Al igual que todos los productos parenterales, Docetaxel Mylan concentrado para solución o solución diluida para perfusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso y deben desecharse las soluciones que contengan un precipitado.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/748/003 - 1 vial
EU/1/11/748/004 - 5 viales

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

Fecha de la primera autorización: 31 Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 200 mg de docetaxel.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 395 mg de etanol anhidro.

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 3,95 g de etanol anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

El concentrado es de color amarillo claro a amarillo pardo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

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

- Cáncer de mama con afectación ganglionar operable
- Cáncer de mama sin afectación ganglionar operable

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

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

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

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

Docetaxel Mylan en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. El tratamiento previo deberá haber incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón no microcítico

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

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

Cáncer de próstata

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

4.2 Posología y forma de administración

El uso de docetaxel debe limitarse a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y deberá administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico cualificado en el uso de quimioterapia antineoplásica (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 adyuvante 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 un periodo de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina de acuerdo con el área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/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, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

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

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

General

No se debe administrar docetaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³.

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

Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 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, continuando el tratamiento con 55 mg/m² de docetaxel.
- En caso de aparición de subsiguientes toxicidades o toxicidad en Grado 4, interrumpir la administración de docetaxel.

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica mayores al límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT mayores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina mayores a 6 veces el límite superior del rango normal, el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis.

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

Población pediátrica

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

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

Pacientes de edad avanzada

En base 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 incluidos en la sección 6.1.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior 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 (ej. 8 mg dos veces al día) durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de docetaxel, si no está contraindicada, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección 4.2).

Hematología

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

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2). En pacientes con bilirrubina sérica mayor al límite superior del rango normal y/o GOT y GPT superior a 3,5 veces el límite superior del rango normal junto con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 6 veces el límite superior del rango normal, no se puede recomendar una reducción de la dosis y el docetaxel no debe ser utilizado a menos que esté estrictamente indicado.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Sistema nervioso

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

Toxicidad cardíaca

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

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

Trastornos oculares

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

Otras

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

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

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

Neutropenia comprometida

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

Reacciones gastrointestinales

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Leucemia

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

Pacientes con 4 ó + ganglios

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

Pacientes de edad avanzada

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

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

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

Excipientes

Este medicamento contiene etanol 50% vol. (alcohol), es decir, un máximo de 3,95 g por vial, lo que equivale a 100 ml de cerveza o 40 ml de vino por vial.

Es nocivo para las personas con alcoholismo.

Deberá tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y grupos de riesgo elevado como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede afectar a los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede afectar a la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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, el ketoconazol y la eritromicina. Por tanto, se impone precaución cuando los pacientes se traten conjuntamente con estos medicamentos, dado que existe un potencial de interacción significativa.

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

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

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

afectan a la unión del docetaxel a proteínas. Además la dexametasona no afecta a la unión del docetaxel a proteínas. El docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Fertilidad

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

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

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

- 332 pacientes que recibieron docetaxel combinado con prednisona o prednisolona (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 1.276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805, respectivamente) que recibieron docetaxel combinado con doxorubicina y ciclofosfamida (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes en la parte de fase III del estudio y 79 pacientes en la parte de fase II) que recibieron docetaxel combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (se presentan los acontecimientos adversos clínicamente importantes relacionados 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 pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel solo, son: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de los días hasta el punto más bajo fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días), anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

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

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia:

Sistema de clasificación 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 neutropenia de G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 76,4%); anemia (G3/4: 8,9%); neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares		Hipotensión; hipertensión; hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (grave: 2,7%)		

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); diarrea (G3/4: 4%); náuseas (G3/4: 4%); vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); dolor abdominal (grave: 1%); hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacción cutánea (G3/4: 5,9%); trastornos ungueales (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	Reacciones en el lugar de la perfusión; dolor torácico no cardíaco (grave: 0,4%)	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 4%); aumento de AST G3/4 (< 3%); aumento de ALT G3/4 (< 2%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso

Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m² en monoterapia. Estas reacciones fueron espontáneamente reversibles en 3 meses.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1000 mg/m² y la mediana del tiempo para la reversibilidad de la retención de líquidos fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El comienzo de la retención severa o moderada se retrasa (mediana de la dosis acumulada: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulada: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha notificado en algunos pacientes en los ciclos iniciales del tratamiento.

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 54,2%); anemia (G3/4: 10,8%); trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (no grave)
Trastornos vasculares		Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 3,3%); estomatitis (G3/4: 1,7%); vómitos (G3/4: 0,8%); diarrea (G3/4: 1,7%)	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; reacción cutánea (G3/4: 0,8%)	Trastornos ungueales (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 la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2%)

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² combinado con doxorubicina

Sistema de clasificación 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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca; 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; trastornos ungueales (grave: 0,4%); reacción cutánea (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	Reacciones en el lugar de la perfusión	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (< 2,5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (< 2,5%)	Aumento de AST G3/4 (< 1%); aumento de ALT G3/4 (< 1%)

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G4: 51,5%); anemia (G3/4: 6,9%); trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%); neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
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; trastornos ungueales (grave: 0,7%); reacción cutánea (G3/4: < 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); retención de líquidos (grave: 0,7%); fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacciones en el lugar de la perfusión; dolor	
Exploraciones complementarias		Aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (2,1%); aumento de ALT G3/4 (1,3%)	Aumento de AST G3/4 (0,5%); aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea G3/4 (0,3%)

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² combinado con trastuzumab

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); neutropenia febril (incluye neutropenia asociada a fiebre y al uso de antibióticos) o septicemia neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; cefalea; disgeusia; hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca
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, sarpullido; trastornos ungueales	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; artralgia; dolor en las extremidades; dolor óseo; dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; edema periférico; pirexia; fatiga; inflamación de la mucosa; dolor; enfermedad pseudogripal; dolor torácico; escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4: 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m² de docetaxel produce neutropenia en el 97% de los pacientes, 76% de grado 4, según los recuentos sanguíneos en el punto más bajo. También aumentó la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel (23% frente a 17% en pacientes tratados sólo con docetaxel).

Trastornos 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.

Tabla de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 75 mg/m² combinado con capecitabina

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis bucal (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; cefalea (G3/4: < 1%); neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%);	Disnea (G3/4: 1%); tos (G3/4: < 1%); epistaxis (G3/4: < 1%)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
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 en parte superior del abdomen; sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); alopecia (G3/4: 6%); trastornos ungueales (G3/4: 2%)	Dermatitis; sarpullido eritematoso (G3/4: < 1%); decoloración ungueal; onicólisis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 2%); artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en las 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		Pérdida de peso; aumento de la bilirrubina sanguínea G3/4 (9%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata para Docetaxel 75 mg/m² combinado con prednisona o prednisolona

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%); neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardíacos		Reducción de la función 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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; trastornos ungueales (no grave)	Sarpullido exfoliativo (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia (G3/4: 0,3%); mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%); retención de líquidos (grave: 0,6%)	

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805); datos agrupados.

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%); infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%); neutropenia (G3/4: 59,2%); trombocitopenia (G3/4: 1,6%); neutropenia febril (G3/4: ND)		
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%); somnia (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	Sofocos (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%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%); estomatitis (G3/4: 6,0%); vómitos (G3/4: 4,2%); diarrea (G3/4: 3,4%); estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (persistente: <3%); trastornos cutáneos (G3/4: 0,6%) trastornos ungueales (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (G3/4: 0,7%); artralgia (G3/4: 0,2%)		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea (G3/4: ND)		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10,0%); pirexia (G3/4: ND); edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso (G3/4: 0%); pérdida de peso (G3/4: 0,2%)	

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se notificó que la alopecia persistió en 687 de los 744 pacientes del brazo TAC y en 645 de los 736 pacientes del brazo FAC.

Al final del periodo de seguimiento (media real de seguimiento de 96 meses), se observó que la alopecia continuaba en 29 pacientes del brazo TAC (3,9%) y 16 pacientes del brazo FAC (2,2%).

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

En el estudio GEICAM 9805 se observó que el linfedema perduraba en 4 de los 5 pacientes en el brazo TAC y en 1 de los 2 pacientes del brazo FAC al final de la quimioterapia, y no se resolvió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses). La astenia persistió durante el periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses) y se observó que continuaba en 12 pacientes (2,3 %) en el brazo TAC y 4 pacientes (0,8 %) en el brazo FAC.

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico

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

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

Complicaciones neutropénicas

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

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

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

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

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocitopenia (G3/4: 8,8%); neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición (G3/4: 0%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19,7%); náuseas (G3/4: 16%); estomatitis (G3/4: 23,7%); vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Sarpullido con prurito (G3/4: 0,7%); trastornos ungueales (G3/4: 0,7%); exfoliación 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/potencialmente mortal: 1%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); infección neutropénica		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); anemia (G3/4: 9,2%); trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia; neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Alteración de la audición	
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); estomatitis (G3/4: 4,0%); diarrea (G3/4: 2,9%); vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento; esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); dolor abdominal; dispepsia; hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Sarpullido con prurito; sequedad de piel; exfoliación 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%); pirexia (G3/4: 0,6%); retención de líquidos; edema		

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl., quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); anemia (G3/4: 12,4%); trombocitopenia (G3/4: 4,0%); neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Alteración de la audición (G3/4: 1,2%)		
Trastornos cardíacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia miocárdica
Trastornos vasculares			Trastorno venoso
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 13,9%); estomatitis (G3/4: 20,7%); vómitos (G3/4: 8,4%); diarrea (G3/4: 6,8%); esofagitis/disfagia/odínofagia (G3/4: 12,0%); estreñimiento (G3/4: 0,4%)	Dispepsia (G3/4: 0,8%); dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); sarpullido con prurito	Sequedad de piel; descamación	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos		Mialgia (G3/4: 0,4%)	

Sistema de clasificación MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); pirexia (G3/4: 3,6%); retención de líquidos (G3/4: 1,2); edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		Aumento de peso

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

Rara vez se han descrito casos de ototoxicidad, trastornos auditivos y/o pérdida auditiva.

Trastornos cardíacos

Rara vez se han descrito casos de infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, taxanos, código ATC: L01CD02

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia y seguridad clínica

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un estudio multicéntrico randomizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS $\geq 80\%$, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m² de doxorrubicina 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 realizaron dos análisis intermedios y un análisis final. Se planeó realizar el primer análisis intermedio 3 años después de superar la mitad del reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de que fueran registrados globalmente 400 eventos de SLE, lo cual condujo a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que hubieran tenido un evento de SLE o se hubieran perdido antes para el seguimiento). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

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

relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 ó + ganglios no fue totalmente demostrada en el análisis final.

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

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

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

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

Pacientes con cáncer de mama sin afectación ganglionar operable, elegibles para 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.

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

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

10 años y 5 meses los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 % de reducción del riesgo de recaídas comparado con los tratados con FAC (razón de riesgos = 0,84, IC 95 % (0,65-1,68), $p=0,1646$). Los datos de SLE no fueron estadísticamente significativos y continuaron asociados a una tendencia positiva a favor de TAC.

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

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

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

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

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes en el grupo TAC	Supervivencia sin enfermedad	
		Razón de riesgos*	IC _{95%}
Global	539	0,68	0,49-0,93
Edad categoría 1			
< 50 años	260	0,67	0,43-1,05
≥ 50 años	279	0,67	0,43-1,05
Edad categoría 2			
< 35 años	42	0,31	0,11-0,89
≥ 35 años	497	0,73	0,52-1,01
Estado de receptores hormonales			
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 (incluye grado no evaluado)	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 de menopausia			
Premenopáusica	285	0,64	0,40-1
Posmenopáusica	254	0,72	0,47-1,12

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

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

	TAC	FAC	Razón de riesgos (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n = 539)	(n = 521)	(IC _{95%})	Valor de p
Cumple 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; RE = receptor de estrógenos

RP = receptor de progesterona

^aRE/RP negativo o grado 3 o tamaño tumoral > 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 randomizados 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 estudio abierto, multicéntrico, randomizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/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 randomizado 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 de 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 en el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una mayor incidencia de anemia grave (15,8% frente al 8,5%) que el grupo AT y, además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), reducción de FEVI absoluta $\geq 20\%$ (13,1% frente al 6,1%), reducción de FEVI absoluta $\geq 30\%$ (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes por toxicidad en 1 paciente del grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 por choque séptico y 3 por insuficiencia cardíaca congestiva).

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

Parámetro	Docetaxel + 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

Docetaxel en combinación con capecitabina

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de docetaxel en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/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 aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (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 aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (docetaxel + capecitabina) frente a un 29,7% (docetaxel sólo); $p = 0,0058$. El tiempo de progresión de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con la asociación docetaxel + capecitabina ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (docetaxel + capecitabina) frente a 128 días (docetaxel solo).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Pacientes previamente tratados con quimioterapia con o sin radioterapia

En un estudio en fase III, en pacientes previamente tratados, el tiempo de progresión (12,3 semanas frente a 7 semanas) y la supervivencia global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/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 fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se randomizaron 1218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB ó IV no resecable, con un índice de Karnofsky $\geq 70\%$, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de docetaxel en combinación con carboplatino (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 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 (Criterio principal de valoración):			
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 de tratamientos: 5,4% [IC _{95%} : -1,1; 12,0]
Supervivencia a los 2 años (%)	21	14	Diferencia de tratamientos: 6,2% [IC _{95%} : 0,2; 12,3]
Mediana del tiempo hasta la progresión (semanas):	22,0	23,0	Razón de riesgos: 1,032 [IC _{95%} : 0,876; 1,216]
Tasa de respuesta global (%):	31,6	24,5	Diferencia de 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 randomizado en fase III. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con KPS $\geq$ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

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

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

[†] Stratified log rank test

*Proporción para la significación estadística = 0,0175

** PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/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 el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

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

* Test logrank no estratificado

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/m² de docetaxel (T) 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 brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima ($\geq 25\%$ de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). La radioterapia locorregional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70

Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del brazo TPF recibieron tratamiento antibiótico profiláctico consistente en 500 mg de ciprofloxacino por vía oral, dos veces al día durante 10 días, comenzando en el día 5 de cada ciclo, o su equivalente. La variable principal del estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF, $p = 0,0042$ (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

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	

Un cociente de riesgos instantáneos inferior a 1 favorece el tratamiento de docetaxel + cisplatino + 5-FU

*Modelo de Cox (ajuste para la localización tumoral primaria, estadios clínicos T y N y PSWHO)

**Prueba del orden logarítmico

***Prueba de χ^2

Parámetros de la 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 beneficios clínicos

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

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

- Quimioterapia de inducción seguido de quimioterapia (TAX324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un estudio en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este estudio, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no resecable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del brazo con docetaxel recibieron 75 mg/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 estudio, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, $p = 0,0058$) en el brazo que recibía docetaxel, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF). Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank $p = 0,004$. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

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 +/- quimiorradioterapia] (%)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
(IC 95%)		
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

Absorción

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.

Distribución

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%.

Eliminación

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.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

Insuficiencia hepática

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

Retención de líquidos

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

Tratamiento combinado

Doxorubicina

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

Capecitabina

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

Cisplatino

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

Cisplatino y 5-fluorouracilo

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

Prednisona y dexametasona

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

Prednisona

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del docetaxel.

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

Los efectos indeseables sobre los testículos observados en estudios de toxicidad en roedores indican que docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro
Polisorbato 80
Ácido cítrico (ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial no abierto
12 meses.

Vial abierto

Un vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrir. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Tras la adición a la bolsa de perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas y el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Una vez preparada de la forma recomendada en la bolsa de perfusión no-PVC, la solución para perfusión de docetaxel, conservada a una temperatura inferior a 25°C, es estable durante 6 horas. Debe usarse antes de 6 horas (incluida la administración intravenosa durante una hora de la perfusión).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas, cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I, de 15 ml, con tapón de goma de bromobutilo, sello aluminio y tapón de plástico desprendible, que contiene 10 ml de concentrado para solución para perfusión.

Estuche con 1 vial o 5 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Docetaxel Mylan es un antineoplásico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, debe proceder con precaución al manipular y preparar las soluciones de Docetaxel MYLAN. Se recomienda usar guantes.

Si Docetaxel Mylan Concentrado o solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua y jabón.

Si Docetaxel Mylan Concentrado o solución para perfusión entrase en contacto con las mucosas, lávese inmediatamente y en profundidad con agua.

Preparación de la administración intravenosa

Preparación de la solución para perfusión

Puede ser necesario más de un vial para obtener la dosis requerida para el paciente.

Basándose en la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraer asépticamente el volumen correspondiente de concentrado para solución que contiene 20 mg/ml de docetaxel de un número adecuado de viales usando jeringas graduadas equipadas con una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de docetaxel concentrado para solución para perfusión.

Injectar el volumen requerido del concentrado para solución en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contiene solución de glucosa al 5% o solución para perfusión de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%).

Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de perfusión, de forma que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.

Mezclar la bolsa o la botella de perfusión manualmente con movimientos oscilantes.

La solución de la bolsa para perfusión debe usarse antes de 6 horas por debajo de 25°C y condiciones de iluminación normal, incluida la perfusión de una hora al paciente.

Al igual que todos los productos parenterales, Docetaxel Mylan concentrado para solución o solución diluida para perfusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso y deben desecharse las soluciones que contengan un precipitado.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/748/005 - 1 vial
EU/1/11/748/006 - 5 viales

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

Date of first authorisation: 31 Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSIBLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
F-69 800 Saint Priest
France

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver el Anexo I: Ficha Técnica, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

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

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

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

No procede

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

No procede

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG
docetaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).
Un vial de 1 ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 1 ml
5 viales de 1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Listo para añadir a la solución para perfusión.

Extraiga la cantidad necesaria de este concentrado de docetaxel (20 mg/ml) del vial y añádalo directamente a la solución para perfusión.

Vial de un solo uso.

Vía intravenosa.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Lea en el prospecto el periodo de validez del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/748/001 - 1 vial
EU/1/11/748/002 - 5 viales

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 DEL VIAL

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

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado estéril EFG

docetaxel

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG
docetaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).
Un vial de 4 ml de concentrado contiene 80 mg de docetaxel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 4 ml
5 viales de 4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Listo para añadir a la solución para perfusión.

Extraiga la cantidad necesaria de este concentrado de docetaxel (20 mg/ml) del vial y añádalo directamente a la solución para perfusión.

Vial de un solo uso.

Vía intravenosa.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Lea en el prospecto el periodo de validez del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/748/003 - 1 vial
EU/1/11/748/004 - 5 viales

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 DEL VIAL

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

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrado estéril EFG

docetaxel

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg/4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE CARTÓN****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrado para solución para perfusión EFG
docetaxel

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).
Un vial de 10 ml de concentrado contiene 200 mg de docetaxel.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 10 ml
5 viales de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Listo para añadir a la solución para perfusión.

Extraiga la cantidad necesaria de este concentrado de docetaxel (20 mg/ml) del vial y añádalo directamente a la solución para perfusión.

Vial de un solo uso.

Vía intravenosa.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Lea en el prospecto el periodo de validez del medicamento diluido.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/748/005 - 1 vial
EU/1/11/748/006 - 5 viales

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 DEL VIAL

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

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrado estéril EFG

docetaxel

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG Docetaxel

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
3. Cómo usar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml y para qué se utiliza

Docetaxel es una sustancia derivada de las agujas de los tejos.

Docetaxel pertenece al grupo de medicamentos antineoplásicos denominados taxanos.

Su médico le ha recetado Docetaxel Mylan para el tratamiento del cáncer de mama, formas especiales de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer de estómago o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, puede administrarse docetaxel en monoterapia o en combinación con doxorubicina o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento del cáncer de mama incipiente con o sin afectación de los ganglios linfáticos, docetaxel puede administrarse en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento del cáncer de pulmón, docetaxel puede administrarse en monoterapia o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, docetaxel se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer de estómago metastásico, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

No se le debe administrar Docetaxel MYLAN

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

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel MYLAN, se le realizarán análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de glóbulos sanguíneos y la función hepática es normal para recibir

Docetaxel MYLAN. En el caso de alteración de los leucocitos, puede experimentar fiebre o infecciones asociadas.

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

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

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

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

Docetaxel Mylan contiene alcohol. Comente con su médico si tiene dependencia del alcohol o insuficiencia hepática. Ver también la sección “Docetaxel Mylan contiene etanol (alcohol)” más adelante.

Uso de Docetaxel Mylan con otros medicamentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de tomar otro medicamento.

Docetaxel Mylan NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Docetaxel Mylan contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene etanol (alcohol) 50% vol., esto es, un máximo de 0,395 g por vial, equivalentes a 10 ml de cerveza o 4 ml de vino por vial.

Es nocivo para los que sufren alcoholismo.

A tener en cuenta si está embarazada o en periodo de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede influir en su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

Docetaxel Mylan le será administrado por un profesional sanitario.

Dosis habitual

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y determinará la dosis que debe usted recibir.

Método y vía de administración

Docetaxel Mylan se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y la frecuencia de la administración en función de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel MYLAN. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o al farmacéutico del hospital.

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico, llame al Servicio de Información Toxicológica (Tel. 91 562 04 20) indicando el medicamento y la cantidad ingerida, o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

4. Posibles efectos adversos

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

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Mylan, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Mylan puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sofocos, reacciones en la piel, picores,

- opresión en el tórax, dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida.

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Mylan puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz, tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente)
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio, o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- formación de coágulos sanguíneos.

Frecuencia no conocida:

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar).
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución del sodio en su sangre.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche de cartón y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Use el vial inmediatamente después de abrirlo. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas.

Use este medicamento inmediatamente después de añadirlo a la bolsa de perfusión no-PVC. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 6 horas por debajo de 25°C, incluida la hora de perfusión.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Docetaxel Mylan 20 mg/1 ml

El principio activo es docetaxel. Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).

Un vial contiene 20 mg de docetaxel.

Los demás componentes son polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Docetaxel Mylan concentrado para solución para perfusión EFG es una solución de color amarillo claro a amarillo pardo.

El concentrado se suministra en un vial de vidrio incoloro transparente con tapón de goma y tapón de plástico sobrepuesto (Flip-off®).

Un vial contiene 1 ml de concentrado.

Cada caja contiene 1 o 5 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN PARA EL USO DE DOCETAXEL MYLAN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Es importante que lea el contenido completo de esta guía antes de la preparación de la solución para perfusión de Docetaxel Mylan.

Recomendaciones para un manejo seguro:

Docetaxel es un antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe proceder con precaución al manejar y preparar sus soluciones. Se recomienda usar guantes.

Si Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua y jabón. Si entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y en profundidad con agua.

Preparación de la administración intravenosa:

Preparación de la solución para perfusión

NO usar otros medicamentos que contienen docetaxel que consisten en 2 viales (concentrado y disolvente) con este medicamento (Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión, que contiene sólo 1 vial).

Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión NO requiere dilución previa con un disolvente y está listo para su adición a la solución para perfusión.

- Un vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrir. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. Puede ser necesario más de un vial de concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida para el paciente. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de docetaxel concentrado para solución.
- Extraer asépticamente la cantidad necesaria del concentrado para solución para perfusión con una jeringa calibrada.

En Docetaxel Mylan la concentración de docetaxel es 20 mg/ml.

- A continuación, inyectar mediante una sola inyección en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contiene solución de glucosa al 5% o solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de perfusión, de forma que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar la bolsa o la botella de perfusión manualmente con movimientos oscilantes.
- Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas y la solución para perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.
- Una vez preparada de la forma recomendada en la bolsa de perfusión, la solución para perfusión de docetaxel, conservada a una temperatura inferior a 25°C, es estable durante 6 horas. Debe usarse antes de 6 horas (incluida la administración intravenosa durante una hora de la perfusión).
Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.
La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.
- Al igual que todos los productos parenterales, la solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso y deben desecharse las soluciones que contengan un precipitado.

Eliminación:

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben eliminarse conforme a procedimientos normalizados. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Prospecto: información para el usuario

Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG Docetaxel

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
3. Cómo usar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml y para qué se utiliza

Docetaxel es una sustancia derivada de las agujas de los tejos.

Docetaxel pertenece al grupo de medicamentos antineoplásicos denominados taxanos.

Su médico le ha recetado Docetaxel Mylan para el tratamiento del cáncer de mama, formas especiales de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer de estómago o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, puede administrarse docetaxel en monoterapia o en combinación con doxorubicina o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento del cáncer de mama incipiente con o sin afectación de los ganglios linfáticos, docetaxel puede administrarse en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento del cáncer de pulmón, docetaxel puede administrarse en monoterapia o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, docetaxel se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer de estómago metastásico, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

No se le debe administrar Docetaxel Mylan

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

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Mylan, se le realizarán análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de glóbulos sanguíneos y la función hepática es normal para recibir

Docetaxel Mylan. En el caso de alteración de los leucocitos, puede experimentar fiebre o infecciones asociadas.

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

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

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

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

Docetaxel Mylan contiene alcohol. Comente con su médico si tiene dependencia del alcohol o insuficiencia hepática. Ver también la sección “Docetaxel Mylan contiene etanol (alcohol)” más adelante.

Uso de Docetaxel Mylan con otros medicamentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de tomar otro medicamento.

Docetaxel Mylan NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Docetaxel Mylan contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene etanol (alcohol) 50% vol., esto es, un máximo de 1,58 g por vial, equivalentes a 40 ml de cerveza o 17 ml de vino por vial.

Es nocivo para los que sufren alcoholismo.

A tener en cuenta si está embarazada o en periodo de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede influir en su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

Docetaxel Mylan le será administrado por un profesional sanitario.

Dosis habitual

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y determinará la dosis que debe usted recibir.

Método y vía de administración

Docetaxel Mylan se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y la frecuencia de la administración en función de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel MYLAN. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o al farmacéutico del hospital.

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico, llame al Servicio de Información Toxicológica (Tel. 91 562 04 20) indicando el medicamento y la cantidad ingerida, o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

4. Posibles efectos adversos

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

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Mylan, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Mylan puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sofocos, reacciones en la piel, picores,

- opresión en el tórax, dificultad para respirar,
- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida.

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Mylan puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz, tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente)
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio, o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardíacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- formación de coágulos sanguíneos.

Frecuencia no conocida:

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar).
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución del sodio en su sangre.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche de cartón y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Use el vial inmediatamente después de abrirlo. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas.

Use este medicamento inmediatamente después de añadirlo a la bolsa de perfusión no-PVC. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 6 horas por debajo de 25°C, incluida la hora de perfusión.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Docetaxel Mylan 80 mg/4 ml

El principio activo es docetaxel. Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).

Un vial contiene 80 mg de docetaxel.

Los demás componentes son polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Docetaxel Mylan concentrado para solución para perfusión EFG es una solución de color amarillo claro a amarillo pardo.

El concentrado se suministra en un vial de vidrio incoloro transparente con tapón de goma y tapón de plástico sobrepuesto (Flip-off®).

Un vial contiene 4 ml de concentrado.

Cada caja contiene 1 o 5 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN PARA EL USO DE DOCETAXEL MYLAN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Es importante que lea el contenido completo de esta guía antes de la preparación de la solución para perfusión de Docetaxel Mylan.

Recomendaciones para un manejo seguro:

Docetaxel es un antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe proceder con precaución al manejar y preparar sus soluciones. Se recomienda usar guantes.

Si Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua y jabón. Si entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y en profundidad con agua.

Preparación de la administración intravenosa:

Preparación de la solución para perfusión

NO usar otros medicamentos que contienen docetaxel que consisten en 2 viales (concentrado y disolvente) con este medicamento (Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión, que contiene sólo 1 vial).

Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión NO requiere dilución previa con un disolvente y está listo para su adición a la solución para perfusión.

- Un vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrir. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. Puede ser necesario más de un vial de concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida para el paciente. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de docetaxel concentrado para solución.
- Extraer asépticamente la cantidad necesaria del concentrado para solución para perfusión con una jeringa calibrada.

En Docetaxel Mylan la concentración de docetaxel es 20 mg/ml.

- A continuación, inyectar mediante una sola inyección en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contiene solución de glucosa al 5% o solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de perfusión, de forma que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar la bolsa o la botella de perfusión manualmente con movimientos oscilantes.
- Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas y la solución para perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.
- Una vez preparada de la forma recomendada en la bolsa de perfusión, la solución para perfusión de docetaxel, conservada a una temperatura inferior a 25°C, es estable durante 6 horas. Debe usarse antes de 6 horas (incluida la administración intravenosa durante una hora de la perfusión).
Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.
La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.
- Al igual que todos los productos parenterales, la solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso y deben desecharse las soluciones que contengan un precipitado.

Eliminación:

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben eliminarse conforme a procedimientos normalizados. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Prospecto: información para el usuario

Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml concentrado para solución para perfusión EFG Docetaxel

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
3. Cómo usar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml y para qué se utiliza

Docetaxel es una sustancia derivada de las agujas de los tejos.

Docetaxel pertenece al grupo de medicamentos antineoplásicos denominados taxanos.

Su médico le ha recetado Docetaxel Mylan para el tratamiento del cáncer de mama, formas especiales de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón no microcítico), cáncer de próstata, cáncer de estómago o cáncer de cabeza y cuello:

- Para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, puede administrarse docetaxel en monoterapia o en combinación con doxorubicina o trastuzumab o capecitabina.
- Para el tratamiento del cáncer de mama incipiente con o sin afectación de los ganglios linfáticos, docetaxel puede administrarse en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.
- Para el tratamiento del cáncer de pulmón, docetaxel puede administrarse en monoterapia o en combinación con cisplatino.
- Para el tratamiento del cáncer de próstata, docetaxel se administra en combinación con prednisona o prednisolona.
- Para el tratamiento del cáncer de estómago metastásico, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.
- Para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, docetaxel se administra en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

No se le debe administrar Docetaxel Mylan

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

Advertencias y precauciones

Antes de cada tratamiento con Docetaxel Mylan, se le realizarán análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de glóbulos sanguíneos y la función hepática es normal para recibir

Docetaxel Mylan. En el caso de alteración de los leucocitos, puede experimentar fiebre o infecciones asociadas.

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

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

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

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

Docetaxel Mylan contiene alcohol. Comente con su médico si tiene dependencia del alcohol o insuficiencia hepática. Ver también la sección “Docetaxel Mylan contiene etanol (alcohol)” más adelante.

Uso de Docetaxel Mylan con otros medicamentos

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de tomar otro medicamento.

Docetaxel Mylan NO se debe administrar si está embarazada, a menos que esté claramente indicado por su médico.

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Docetaxel Mylan contiene etanol (alcohol)

Este medicamento contiene etanol (alcohol) 50% vol., esto es, un máximo de 3,95 g por vial, equivalentes a 100 ml de cerveza o 40 ml de vino por vial.

Es nocivo para los que sufren alcoholismo.

A tener en cuenta si está embarazada o en periodo de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede influir en su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo usar Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

Docetaxel Mylan le será administrado por un profesional sanitario.

Dosis habitual

La dosis dependerá de su peso y de su estado general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y determinará la dosis que debe usted recibir.

Método y vía de administración

Docetaxel Mylan se administrará mediante perfusión en una de sus venas (vía intravenosa). La perfusión durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

Frecuencia de administración

Se le administrará el tratamiento, mediante perfusión venosa, una vez cada 3 semanas.

Su médico puede cambiar la dosis y la frecuencia de la administración en función de sus análisis de sangre, su estado general y su respuesta a Docetaxel Mylan. En especial, informe a su médico en caso de diarrea, heridas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo, fiebre y facilítele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir a su médico si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o al farmacéutico del hospital.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o al farmacéutico del hospital.

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico, llame al Servicio de Información Toxicológica (Tel. 91 562 04 20) indicando el medicamento y la cantidad ingerida, o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Su médico los comentará con usted y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes de Docetaxel Mylan, cuando se administra solo, son: descenso en el número de glóbulos rojos o blancos, alopecia, náuseas, vómitos, heridas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos de Docetaxel Mylan puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la perfusión en el hospital pueden ocurrir las siguientes reacciones alérgicas (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- sofocos, reacciones en la piel, picores,
- opresión en el tórax, dificultad para respirar,

- fiebre o escalofríos,
- dolor de espalda,
- presión sanguínea disminuida.

Pueden aparecer otras reacciones más graves.

El personal del hospital vigilará estrechamente su estado de salud durante el tratamiento. Si nota alguno de estos efectos, comuníquese inmediatamente.

Entre una perfusión y otra de Docetaxel Mylan puede ocurrir lo siguiente y su frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que recibe:

Muy frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- infecciones, descenso en el número de células rojas (anemia) o blancas de la sangre (que son importantes para combatir las infecciones) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida de apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento o agujetas o dolor en las articulaciones
- dolor de cabeza
- alteración del gusto
- inflamación del ojo o lagrimeo excesivo
- hinchazón causada por drenaje linfático defectuoso
- respiración entrecortada
- secreción nasal; inflamación de garganta y nariz; tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias de estómago incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida del cabello (en la mayoría de los casos su cabello volverá a crecer normalmente)
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o de las plantas de los pies, lo que puede causar desprendimiento de la piel (esto puede ocurrir también en brazos, cara o cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- dolor en los músculos; dolor de espalda o de huesos
- cambios o ausencia del periodo menstrual
- hinchazón de manos, pies, piernas
- cansancio; o síntomas catarrales
- aumento o pérdida de peso.

Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- audición deteriorada
- disminución de la tensión arterial, latidos cardiacos irregulares o rápidos
- fallo cardíaco
- esofagitis
- sequedad de boca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- elevación de los enzimas del hígado (de ahí la necesidad de análisis de sangre con regularidad).

Poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- desvanecimientos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el lugar de la perfusión
- inflamación del colon, intestino delgado; perforación intestinal
- formación de coágulos sanguíneos.

Frecuencia no conocida:

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación de los pulmones que produce tos y dificultad para respirar. La inflamación de los pulmones puede también producirse cuando el tratamiento con docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección de los pulmones)
- fibrosis pulmonar (cicatrización y engrosamiento en los pulmones con dificultad para respirar).
- visión borrosa debido a la inflamación de la retina dentro del ojo (edema macular cistoide)
- disminución del sodio en su sangre.

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche de cartón y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Use el vial inmediatamente después de abrirlo. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas.

Use este medicamento inmediatamente después de añadirlo a la bolsa de perfusión no-PVC. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 6 horas por debajo de 25°C, incluida la hora de perfusión.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Docetaxel Mylan 200 mg/10 ml

El principio activo es docetaxel. Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 20 mg de docetaxel (anhidro).

Un vial contiene 200 mg de docetaxel.

Los demás componentes son polisorbato 80, etanol anhidro y ácido cítrico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Docetaxel Mylan concentrado para solución para perfusión EFG es una solución de color amarillo claro a amarillo pardo.

El concentrado se suministra en un vial de vidrio incoloro transparente con tapón de goma y tapón de plástico sobrepuesto (Flip-off®).

Un vial contiene 10 ml de concentrado.

Cada caja contiene 1 o 5 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Mylan S.A.S.
117 allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00

Lietuva

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

България

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 2 658 61 00 (Belgium)

Ceská republika

MylanPharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan Kft
Tel: 36 1 8026993

Danmark

Mylan ApS
Tlf: + 45 3694 4568

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Nederland

Mylan B.V
Tel: + 31 (0)33 2997080

Eesti

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50 (Sverige)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 9936410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 24 18

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: + 34 93 3786400

France

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd
Tel: + 1800 272 272
Allphar +353 1 4041600

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +35 7 24656165

Latvija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Polska

Mylan Sp.z.o.o
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan, Lda.
Phone: + 00351 21 412 7200

România

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenija

Mylan SAS
Tel: +33 4 37 25 75 00 (France)

Slovenská republika

Mylan sr.o
Tel: +421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd t/a Mylan
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

GUÍA DE PREPARACIÓN PARA EL USO DE DOCETAXEL MYLAN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Es importante que lea el contenido completo de esta guía antes de la preparación de la solución para perfusión de Docetaxel Mylan.

Recomendaciones para un manejo seguro:

Docetaxel es un antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, debe proceder con precaución al manejar y preparar sus soluciones. Se recomienda usar guantes.

Si Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión entrase en contacto con la piel, lávese inmediatamente y en profundidad con agua y jabón. Si entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y en profundidad con agua.

Preparación de la administración intravenosa:

Preparación de la solución para perfusión

NO usar otros medicamentos que contienen docetaxel que consisten en 2 viales (concentrado y disolvente) con este medicamento (Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión, que contiene sólo 1 vial).

Docetaxel Mylan Concentrado para solución para perfusión NO requiere dilución previa con un disolvente y está listo para su adición a la solución para perfusión.

- Un vial es para un solo uso y debe usarse inmediatamente después de abrir. Si no lo utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario. Puede ser necesario más de un vial de concentrado para solución para perfusión para obtener la dosis requerida para el paciente. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría 7 ml de docetaxel concentrado para solución.
- Extraer asépticamente la cantidad necesaria del concentrado para solución para perfusión con una jeringa calibrada.

En Docetaxel Mylan la concentración de docetaxel es 20 mg/ml.

- A continuación, inyectar mediante una sola inyección en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contiene solución de glucosa al 5% o solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Si se requiere una dosis superior a 190 mg de docetaxel, usar un volumen mayor del vehículo de perfusión, de forma que no se exceda una concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar la bolsa o la botella de perfusión manualmente con movimientos oscilantes.
- Desde un punto de vista microbiológico, la dilución debe realizarse en condiciones controladas y asépticas y la solución para perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.
- Una vez preparada de la forma recomendada en la bolsa de perfusión, la solución para perfusión de docetaxel, conservada a una temperatura inferior a 25°C, es estable durante 6 horas. Debe usarse antes de 6 horas (incluida la administración intravenosa durante una hora de la perfusión).
Además, se ha demostrado la estabilidad física y química durante el uso de la solución para perfusión preparada conforme a lo recomendado en bolsas no-PVC durante un máximo de 48 horas cuando se conserva entre 2°C y 8°C.
La solución para perfusión de docetaxel está sobresaturada, por lo que puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales no debe seguir usándose la solución y debe desecharse.
- Al igual que todos los productos parenterales, la solución para perfusión debe inspeccionarse visualmente antes del uso y deben desecharse las soluciones que contengan un precipitado.

Eliminación:

Todos los materiales utilizados para la dilución y administración deben eliminarse conforme a procedimientos normalizados. No tire los medicamentos por los desagües. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.