FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

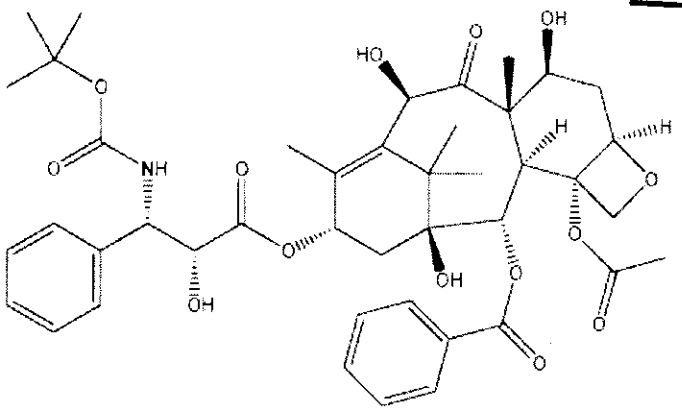
TAXESPIRA Solución inyectable 20mg/2mL
TAXESPIRA Solución inyectable 80mg/8mL
(Docetaxel)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS
04 JUN 2021
Firma Profesional

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TAXESPIRA Solución inyectable 20mg/2mL.
TAXESPIRA Solución inyectable 80mg/8mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA



Nombre químico: (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-tert-butílico, éster en la posición 13 con 5β, 20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α -hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato.
Fórmula molecular: C43H53NO14. Peso molecular: 807,88. Número CAS: 114977-28-5.

Descripción
Docetaxel es un polvo blanco a casi blanco. Es altamente lipofílico y prácticamente insoluble en agua. La inyección concentrada de docetaxel es una solución estéril, transparente, incolora a color amarillo pálido, libre de partículas visibles. Debe diluirse antes de la administración intravenosa.

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida, está indicado como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afección ganglionar.

~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida seguidos de docetaxel en combinación con trastuzumab (AC-TH) están indicados para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre- expresen HER2.

Docetaxel en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre expresen HER2 metastásico.

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

Docetaxel en combinación con trastuzumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama cuyo tumor sobre-exprese el HER 2 y que no han recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica. La monoterapia con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuentes. La quimioterapia previa deberá haber incluido una antraciclina o un agente alquilante. Docetaxel en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso a quimioterapia citotóxica que haya incluido una antraciclina.

Cáncer de pulmón no microcítico

Cáncer de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuentes

Cáncer de cabeza y cuello

Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-Fluoruracilo, está indicado para el tratamiento en aquellos pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello, no resecable (estadio III y IV).

Cáncer de próstata

Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Docetaxel en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

Adenocarcinoma gástrico

Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-Fluoruracilo, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo el adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica, que no hayan recibido quimioterapia previa para cáncer gástrico avanzado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.2 Posología y método de administración

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

Dosis recomendada en cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Monoterapia
La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m^2 administrados en perfusión durante una hora, cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m^2 de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m^2, pero está asociado a mayor toxicidad.

Combinación con capecitabina
La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m^2 administrados en perfusión durante una hora, cada tres semanas, cuando se combina con capecitabina administrada vía oral a 1,250 mg/m^2 dos veces al día (30 minutos después de terminar cada alimento), durante dos semanas, seguida por un periodo de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas. Consulte la información del producto capecitabina para calcular las dosis de acuerdo con el área de superficie corporal.

Combinación con trastuzumab (HER2+)
Para la combinación de docetaxel más trastuzumab, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 100 mg/m^2 cada tres semanas, con trastuzumab administrado cada semana. Para la dosis y administración de trastuzumab, consulte la información del producto trastuzumab.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Combinación con ~~doxorrubicina~~ doxorubicina y ciclofosfamida
La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama es de 75 mg/m^2 administrados 1 hora después de la ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** a 50 mg/m^2 y ciclofosfamida a 500 mg/m^2 cada 3 semanas durante seis ciclos en total (ver también Ajustes de la dosis durante el tratamiento y PRECAUCIONES, hematología).

Combinación con trastuzumab después de ~~doxorrubicina~~ doxorubicina y ciclofosfamida (HER2+)
AC-TH. AC (ciclos 1-4): ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** (A) 60 mg/m^2 seguido por ciclofosfamida (C) 600 mg/m^2 administrada cada tres semanas durante 4 ciclos.

TH (ciclos 5-8): Docetaxel (T) 100 mg/m^2 administrados cada tres semanas durante 4 ciclos y trastuzumab (H) administrado cada semana de acuerdo con el siguiente esquema: Ciclo 5 (inicia tres semanas después del último ciclo de AC). Día 1: Trastuzumab 4 mg/kg (dosis de impregnación); día 2: Docetaxel 100 mg/m^2; días 8 y 15: Trastuzumab 2 mg/kg.

Ciclos 6-8. Día 1: Docetaxel 100 mg/m^2 y trastuzumab 2 mg/kg; días 8 y 15: Trastuzumab 2 mg/kg.

Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: Se administra trastuzumab 6 mg/kg cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante un 1 año en total.

Combinación con carboplatino y trastuzumab (HER2+)
TCH. TCH (ciclos 1-6): Docetaxel (T) 75 mg/m^2 y carboplatino (C) a una AUC de 6 mg/mL/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrado cada semana de acuerdo con el siguiente programa:

Ciclo 1. Día 1: Trastuzumab 4 mg/kg (dosis de impregnación); día 2: Docetaxel 75 mg/m^2 y carboplatino a una AUC de 6 mg/mL/min; días 8 y 15: Trastuzumab 2 mg/kg.

Ciclos 2-6. Día 1: Docetaxel 75 mg/m^2 seguido por carboplatino a una AUC de 6 mg/mL/min y trastuzumab 2 mg/kg; días 8 y 15: Trastuzumab 2 mg/kg.

Tres semanas después del día 1 del ciclo 6: Se administra trastuzumab 6 mg/kg cada tres semanas. Trastuzumab se administra durante un 1 año en total.

Combinación con ciclofosfamida
La dosis recomendada es de 75 mg/m^2 de docetaxel durante 1 hora y 600 mg/m^2 de ciclofosfamida en administración intravenosa durante 30 a 60 minutos en el día 1 de un ciclo de 21 días por un total de cuatro ciclos. La premedicación con 8 mg de dexametasona oral, dos veces al día, se administra iniciando 1 día antes de administrar la inyección concentrada de docetaxel, y continúa durante un total de cinco dosis.

Cáncer de pulmón no microcítico
La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m^2 administrados en perfusión durante una hora, cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m^2 de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m^2, pero está asociado a mayor toxicidad.

Cáncer ovárico
La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 a 100 mg/m^2 administrados en perfusión durante una hora cada tres semanas (vea Preparación de la administración intravenosa). Se ha demostrado que una dosis de 100 mg/m^2 de docetaxel genera un aumento moderado en los índices de respuesta en comparación con 75 mg/m^2, pero está asociado a mayor toxicidad.

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
La dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel para el cáncer de próstata es de 75 mg/m^2 administrados en perfusión durante una hora, cada tres semanas. Se administran 5 mg de prednisona o prednisolona vía oral dos veces al día, de manera continua, iniciando el día 1 y a lo largo de cada ciclo.

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico
La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m^2 cada 3 semanas durante 6 ciclos. La prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día se puede administrar de forma continua.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cáncer de cabeza y cuello
Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación apropiada (antes y después de la administración del cisplatino). Debe administrarse profilaxis para infecciones neutropénicas. Para conocer las modificaciones de la dosis del cisplatino y fluorouracilo, consulte la información del producto del fabricante.

Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323)
Para el tratamiento de inducción del SCCHN, inoperable localmente avanzado, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m^2, administrado en perfusión durante una hora, seguido de la perfusión de 75 mg/m^2 de cisplatino con duración de una hora en el día 1, seguido de la perfusión continua de 750 mg/m^2 de fluorouracilo al día, durante cinco días. Este régimen se administra cada tres semanas durante cuatro ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida por quimioradioterapia (TAX 324)
Para el tratamiento de inducción del SCCHN localmente avanzado (no resecable, con baja posibilidad de cura quirúrgica o preservación de órganos), la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 75 mg/m^2, administrado en perfusión IV durante una hora en el día 1, seguida por 100 mg/m^2 de cisplatino administrado en perfusión con duración de 30 minutos a tres horas y por la perfusión continua de 1,000 mg/m^2 de fluorouracilo del día 1 al día 4. Este régimen se administra cada tres semanas durante tres ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Premedicación en cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer ovárico y cáncer de cabeza y cuello
La premedicación con un corticoesteroide oral, como la dexametasona 16 mg/día (p.ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días, iniciando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Premedicación en cáncer de próstata
Para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, dado el uso concurrente de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, tres horas y una hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, independientemente del uso simultáneo de prednisona o prednisolona, la pauta de premedicación recomendada es dexametasona oral 8 mg 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Ajustes de dosis durante el tratamiento
La inyección concentrada de docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos sea mayor o igual a 1500 células/mm^3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En pacientes tratados con dosis de 75 mg/m^2:

Los pacientes que experimenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm^3 durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante la terapia con docetaxel, deben reducir la dosis de 75 mg/m^2 a 55 mg/m^2 (o a 60 mg/m^2 en terapia adyuvante para el cáncer de mama). Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 55 mg/m^2 (o a 60 mg/m^2), deberá interrumpirse el tratamiento.

En pacientes tratados con dosis de 100 mg/m^2:

Los pacientes que experimenten neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm^3 durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumuladas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante la terapia con docetaxel, deben reducir la dosis de 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2. Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 75 mg/m^2, la dosis puede disminuirse de 75 mg/m^2 a 55 mg/m^2 o el tratamiento deberá interrumpirse.

Pacientes tratados con la combinación de docetaxel con capecitabina
Para conocer las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, consulte la información del producto correspondiente.

Para los pacientes que desarrollan la primera aparición de una toxicidad grado 2, que persista hasta el momento del siguiente tratamiento con docetaxel y capecitabina, retrase el tratamiento hasta que se alcance el grado 0 a 1 y reinicie con el 100% de la dosis original.

Para los pacientes que desarrollan la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, retrase el tratamiento hasta que se haya alcanzado el grado 0 a 1, después reinicie el tratamiento con 55 mg/m^2 de docetaxel.

Para cualquier aparición subsecuente de toxicidad o cualquier toxicidad grado 4, interrumpa la dosis de docetaxel.

Pacientes tratados con la combinación de docetaxel con trastuzumab
Para la combinación de docetaxel más trastuzumab, la dosis recomendada de la inyección concentrada de docetaxel es de 100 mg/m^2 cada tres semanas, con trastuzumab administrado cada semana. Para conocer la dosis y administración de trastuzumab, consulte la información del producto correspondiente.

Pacientes tratados con la combinación de docetaxel con ~~doxorrubicina~~ <u>doxorubicina</u> y ciclofosfamida
En los pacientes tratados con docetaxel, ~~doxorrubicina~~ <u>doxorubicina</u> y ciclofosfamida (TAC), el riesgo de mielodisplasia retardada o leucemia mieloide requiere un seguimiento hematológico (ver sección **4.8 Reacciones adversas**).
Los pacientes que reciben terapia adyuvante para el cáncer de mama y quienes experimentan neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos subsecuentes. Los pacientes que continúen experimentando esta reacción deben permanecer con el tratamiento con G-CSF y reducir su dosis de docetaxel a 60 mg/m^2. Si no se utiliza G-CSF, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m^2. Los pacientes que experimenten estomatitis grado 3 o 4 deben reducir su dosis a 60 mg/m^2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes tratados con docetaxel en AC-TH o TCH
Los pacientes que reciban terapia adyuvante con AC-TH o TCH para cáncer de mama operable, cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimenten un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir G-CSF profiláctico en todos los ciclos subsecuentes. En caso de un segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar el G-CSF profiláctico y la dosis de docetaxel se reducirá de 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2 (en el régimen de AC-TH) o de 75 mg/m^2 a 60 mg/m^2 (en el régimen de TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica, la neutropenia puede presentarse en el ciclo 1. Por lo tanto, debe utilizarse G-CSF tomando en consideración el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones actuales. Dependiendo del régimen de tratamiento, los pacientes que experimenten estomatitis de grado 3 o 4 deben disminuir su dosis de 100 mg/m^2 a 75 mg/m^2 (en el régimen de AC-TH) o de 75 mg/m^2 a 60 mg/m^2 (en el régimen TCH).

Pacientes tratados con la combinación de docetaxel con cisplatino y fluorouracilo en cáncer de cabeza y cuello
Los pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación apropiada de acuerdo con los lineamientos institucionales actuales. Debe administrarse G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada. Si ocurre un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar de utilizar G-CSF, debe reducirse la dosis de docetaxel de 75 a 60 mg/m^2. Si ocurren episodios subsecuentes de neutropenia complicada, la dosis de docetaxel debe reducirse de 60 a 45 mg/m^2.

En caso de trombocitopenia grado 4, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg/m^2. Los pacientes no deben volver a tratarse con ciclos subsecuentes de docetaxel, hasta que los neutrófilos recuperen un nivel > 1,500 células/mm^3 y las plaquetas recuperen un nivel > 100,000 células/mm^3. Suspenda el tratamiento si persisten estas toxicidades.

Para conocer la dosis y administración de cisplatino y fluorouracilo, consulte la información del producto correspondiente. Las modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel combinado con cisplatino y fluorouracilo se muestran en la tabla.

Modificaciones de las dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con docetaxel combinado con cisplatino y fluorouracilo

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Diarrea grado 3	1er episodio: Reduzca la dosis de fluorouracilo (FU) en un 20%. 2° episodio: Ahora reduzca la dosis de docetaxel en un 20%.
Diarrea grado 4	1er episodio: Reduzca la dosis de docetaxel y fluorouracilo (FU) en un 20%. 2° episodio: Suspenda el tratamiento.
Estomatitis o mucositis grado 3	1er episodio: Reduzca la dosis de fluorouracilo (FU) en un 20%. 2° episodio: Suspenda el fluorouracilo (FU) únicamente, en todos los ciclos subsecuentes. 3er episodio: Ahora reduzca la dosis de docetaxel en un 20%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Estomatitis o mucositis grado 4	1er episodio: Suspenda el fluorouracilo (FU) únicamente, en todos los ciclos subsecuentes. 2° episodio: Reduzca la dosis de docetaxel en un 20%.

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

Ajuste de la dosis en:

Insuficiencia renal
Sin información disponible.

Insuficiencia hepática
Pacientes con insuficiencia hepática tratados con dosis de 75 mg/m^2.

Para los pacientes con aumento en la bilirrubina sérica y/o valores > 3.5 veces el límite superior normal (ULN) para ALT y AST y > 6 veces el ULN para la fosfatasa alcalina, no se recomienda reducción de dosis y no debe utilizarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

En pacientes tratados con dosis de 100 mg/m^2.

Con base en los datos farmacocinéticos, para los pacientes que presentaron elevaciones de los valores de transaminasas (ALT y/o AST más de 1.5 veces el ULN y aumentos en la fosfatasa alcalina más de 2.5 veces el ULN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2. Para aquellos pacientes con aumento en la bilirrubina sérica y/o valores > 3.5 veces el ULN para ALT y AST y > 6 veces el ULN para la fosfatasa alcalina, no se recomienda reducción de dosis y no debe utilizarse docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

Para conocer las indicaciones para reducción de dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, consulte la información del producto correspondiente.

Diálisis
Sin información disponible.

Enfermedad concomitante
Sin información disponible.

Dosis diaria máxima tolerada y dosis máxima para todo el transcurso de la terapia.
La dosis diaria máxima es 100 mg/m^2. No se especifica la dosis máxima por ciclo.

Consejo de monitoreo
Debe realizarse un monitoreo frecuente de la biometría hemática completa en todos los pacientes durante el tratamiento con docetaxel.

Uso en niños
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de docetaxel en niños.

Uso en personas de edad avanzada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Con base en la farmacocinética de la población, no existen instrucciones especiales para su uso en personas de edad avanzada.

Para conocer las indicaciones para reducción de dosis de capecitabina, cuando se combina con docetaxel consulte la información del producto correspondiente.

Instrucciones para el uso o el manejo
Al igual que con todos los productos parenterales, la inyección concentrada de docetaxel debe someterse a una inspección visual antes de utilizarla. Las soluciones que contengan un precipitado deben descartarse.

No se recomienda el contacto de la inyección concentrada de docetaxel con el equipo plastificado de PVC o con los dispositivos utilizados para preparar las soluciones para la perfusión. Con el fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilexil ftalato), que puede arrastrarse de las bolsas o equipos de perfusión de PVC, la inyección concentrada de docetaxel final, y la dilución de la inyección concentrada para la perfusión, deben almacenarse en frascos (de vidrio o polipropileno) o en bolsas de plástico (de polipropileno o poliolefina) y administrarse por medio de equipos de administración cuyo lumen esté recubierto con polietileno.

Preparación y almacenamiento de la solución de perfusión

Con base en la dosis requerida para el paciente, expresada en mg, retire asépticamente el volumen correspondiente del número apropiado de viales, utilizando una jeringa graduada provista de una aguja. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel requeriría una solución de 14 mL de la inyección concentrada de docetaxel.

Inyecte el volumen requerido en una bolsa o frasco de perfusión de 250 mL que contenga una solución de cloruro de sodio al 0.9% o una solución de glucosa al 5%. Si se requiere una dosis mayor a 200 mg de docetaxel, utilice un mayor volumen del vehículo de perfusión para que no se exceda la concentración de 0.74 mg/mL de docetaxel. Mezcle manualmente la bolsa o frasco de vidrio de perfusión, con un movimiento oscilatorio.

La solución de la inyección concentrada de docetaxel para perfusión debe administrarse asépticamente vía intravenosa como perfusión con duración de una hora a temperatura ambiente y en condiciones normales de iluminación.

La solución para perfusión es estable a temperatura ambiente (25 °C) por un periodo máximo de cuatro horas. Sin embargo, para reducir los riesgos microbiológicos y el riesgo de cristalización de docetaxel en las soluciones diluidas, se recomienda que la dilución se realice inmediatamente antes de utilizarla y que la perfusión inicie tan pronto como se haya preparado la solución. Si es necesario almacenar la solución, manténgala a una temperatura de 2 - 8 °C durante un máximo de 24 horas.

Debe descartarse cualquier residuo posterior a la perfusión. No debe utilizarse ninguna solución que se haya decolorado, que luzca opaca o que contenga partículas visibles.

Desecho
Todos los materiales que se han utilizado para la dilución y administración deben desecharse de acuerdo con los procedimientos estándar.

Recomendaciones para un manejo seguro
La inyección concentrada de docetaxel es un agente antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, es necesario tener cuidado al manejarlos y al preparar las soluciones con docetaxel. Se recomienda utilizar guantes. Si la inyección concentrada de docetaxel o la solución de perfusión de docetaxel entra en contacto con la piel, lave de inmediato y exhaustivamente con agua y jabón. Si la inyección concentrada de docetaxel o la solución de perfusión de docetaxel entra en contacto con las membranas mucosas, lave de inmediato y exhaustivamente con agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **6.1**.
Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm^3.

Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática severa, dado que no se dispone de datos al respecto (ver secciones **4.2 Posología y método de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Las contraindicaciones que aplican a otros medicamentos también aplican cuando estos medicamentos se combinan con la inyección concentrada de docetaxel.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Los pacientes deben recibir premedicación antes de cada inyección concentrada de docetaxel. En cánceres de mama y pulmonar no microcítico, la premedicación con un corticoesteroide oral, como la dexametasona 16 mg/día (p. ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días, iniciando un día antes de la administración de la inyección concentrada de docetaxel, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Para el cáncer de próstata, la premedicación es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, tres horas y una hora antes de la perfusión de docetaxel (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Hematología
La neutropenia es la reacción adversa más frecuente de docetaxel. El nivel más bajo de neutrófilos ocurre a una mediana de 7 días, aunque este intervalo puede ser más corto en pacientes fuertemente pretratados. Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos sanguíneos completos a todos los pacientes que reciban docetaxel. Los pacientes serán tratados de nuevo con docetaxel cuando la recuperación de los niveles de neutrófilos sea $\geq$ a 1,500 células/mm^3 (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm^3 durante siete días o más), durante la administración de la terapia con la inyección concentrada de docetaxel, se recomienda reducir la dosis para los ciclos siguientes de la terapia o utilizar medidas sintomáticas apropiadas.

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-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Posología y método de administración** y **4.8 Reacciones adversas**).

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con ~~doxorrubicina~~ **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 Posología y método de administración** y **4.8 Reacciones adversas**).

Reacciones Gastrointestinales
Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, particularmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurren durante el primer o segundo ciclo de la pauta de tratamiento que contiene docetaxel, puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones **4.2 Posología y método de administración**, **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso - *Hematología***, y **4.8 Reacciones adversas**).

Reacciones de hipersensibilidad
Es necesario observar cuidadosamente si los pacientes presentan reacciones de hipersensibilidad, en especial durante la primera y segunda perfusión. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad algunos minutos después de iniciarse la perfusión de docetaxel, por lo tanto, es necesario tener instalaciones disponibles para el tratamiento de hipotensión y 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 erupción/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del tratamiento con docetaxel y un tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con docetaxel.

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

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con el tratamiento con docetaxel. Se debe informar a los

pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieren estas reacciones, se debe considerar la interrupción de docetaxel.

Retención de líquidos
La premedicación con un corticoesteroide oral, como la dexametasona 16 mg/día (p. ej. 8 mg dos veces al día) durante tres días, iniciando un día antes de la administración de Docetaxel, puede reducir la incidencia y severidad de la retención de líquidos, así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad (consulte la sección**4.2 Posología y método de administración**).
Los pacientes con retención de líquidos grave, como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis, deben ser estrechamente monitorizados.

Trastornos respiratorios
Se han notificado casos de síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y falla respiratoria que podrían estar asociados con un 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 estos, 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/m^2 de docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, existe un riesgo mayor de desarrollar reacciones adversas graves tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por tanto, la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/m^2 y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Posología y método de administración**).

Toxicidad cardiaca
Se ha descrito falla cardíaca en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, en particular después de quimioterapia con antraciclina (~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** o epirubicina). Puede ser de moderado a grave y se ha asociado con muerte (ver sección **4.8 Reacciones adversas**).

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

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

Se recomienda una evaluación cardiaca inicial.

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

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

Síndrome de lisis tumoral
Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con docetaxel después del primer o segundo ciclo (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Se debe monitorizar estrechamente los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral (por ejemplo, con insuficiencia renal, hiperuricemia, tumor voluminoso, progresión rápida). Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la corrección de la deshidratación y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico.

Otras

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

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

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

Pacientes con 4 ó + ganglios
Como el beneficio observado en pacientes con 4 ó + ganglios no fue estadísticamente significativo respecto a la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida 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 Propiedades farmacodinámicas**).

Pacientes de edad avanzada

Precauciones de empleo en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama
Los datos disponibles en pacientes mayores de 70 años en tratamiento con docetaxel combinado con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida son escasos.

Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración
De los 333 pacientes tratados con docetaxel cada tres semanas en el estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 209 pacientes tenían 65 años o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. 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 ≥10% en pacientes de 65 años 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 ≥10% superior en pacientes de 75 años o más frente a los de menos de 65 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Precauciones de empleo en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico
De los 545 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas en un estudio de cáncer de próstata hormonosensible (STAMPEDE), 296 pacientes tenían 65 años o más, y 48 pacientes tenían 75 años o más. En el grupo docetaxel, más pacientes de ≥65 años notificaron reacción de hipersensibilidad, neutropenia, anemia, retención de líquidos, disnea y cambios en las uñas, en comparación con los pacientes de menos de 65 años. Ninguno de estos aumentos en la frecuencia alcanzó una diferencia del 10% respecto al grupo control. En pacientes de 75 años de edad o mayores, en comparación con pacientes más jóvenes, se notificó con una mayor incidencia neutropenia, anemia, diarrea, disnea e infección del tracto respiratorio superior (al menos un 10% más alta).

Precauciones de empleo en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico
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 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, se incrementó en un porcentaje igual o superior al 10% en los pacientes de 65 años o más comparado con los pacientes más jóvenes.

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

Un análisis de datos de seguridad en pacientes de 60 años o mayores tratados con la combinación de Docetaxel y capecitabina mostró un incremento en la incidencia de efectos adversos grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento y de retiros prematuros del tratamiento debido a efectos adversos en comparación con los pacientes menores de 60 años.

Excipientes
Este medicamento contiene etanol.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

A tener en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia, en niños y grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

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

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Advertencias y precauciones especiales para su uso**). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de docetaxel con el inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol conduce una disminución significativa del aclaramiento de docetaxel de un 49%.

La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. 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, fenitoína, salicilatos, sulfametoxazol y valproato sódico, no afectan a la unión de docetaxel a proteínas. Además, la dexametasona no afecta a la unión de docetaxel a proteínas. El docetaxel no afecta a la unión de la digoxina a proteínas.

La farmacocinética de docetaxel, ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida no se ven afectadas 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 de docetaxel en mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos 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 lo 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
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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Fertilidad
En estudios preclínicos, docetaxel muestra efectos genotóxicos y puede alterar la fertilidad masculina (ver sección **5.3 Datos de seguridad preclínica**). 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 usar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones
Las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel se han obtenido en:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron 100 mg/m^2 y 75 mg/m^2 de docetaxel en monoterapia, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina**.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes (TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (se presentan las reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 de TAX 316 y 532 de GEICAM 9805) que recibieron docetaxel en combinación con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes incluidos en la fase III y 79 pacientes incluidos en la fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (se describen reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el tratamiento).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y TDA.

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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/mm^3) 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 ≥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 (≥5%) notificados en un ensayo fase III en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver ficha técnica de capecitabina).

Para la combinación con TDA y prednisona o prednisolona (estudio STAMPEDE), las reacciones adversas aparecen durante los 6 ciclos de tratamiento con docetaxel, y tienen al menos un 2% más de incidencia en el grupo de tratamiento con docetaxel en comparación con el grupo control, utilizando la escala de puntuación CTCAE.

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 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Trastornos del sistema nervioso
El desarrollo de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis (ver secciones **4.2 Posología y método de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**). 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 grupos,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 Posología y método de administración** y **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**) Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicólisis.

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

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m^2 en monoterapia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raros: Episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia G3/4.

Trastornos del sistema nervioso
Se dispone de datos de reversibilidad en el 35,3% de los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad tras el tratamiento con docetaxel a 100 mg/m^2 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de pulmón no microcítico para docetaxel 75 mg/m^2 en monoterapia

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

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m^2 en combinación con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida neutropenia asociada a fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Cefalea; Disgeusia; Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo; conjuntivitis	
Trastornos cardiacos		Falla cardiaca
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; Erupción; Alteraciones de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; Dolor óseo; Dolor en la espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las mucosas; Dolor; Síntomas catarrales; Dolor torácico; Escalofríos	Letargo
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	

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

Trastornos cardiacos
Se ha notificado falla cardiaca sintomática 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuente: La toxicidad hematológica aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con docetaxel en monoterapia (neutropenia grado 3/4, 32% frente al 22%, según el criterio NCI-CTC). Se debe tener en cuenta que esto está probablemente infravalorado, ya que se sabe que una dosis de 100 mg/m^2 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).

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
		Aumento de bilirrubina en sangre G3/4 (9%)

Tabla de las reacciones adversas en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración para docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia; (G3/4: 0,6%); Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Trastornos cardiacos		Reducción de la función cardiaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0,6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%); Diarrea (G3/4: 1,2%); Estomatitis/Faringitis (G3/4: 0,9%); Vómitos (G3/4: 1, 2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteraciones de las uñas (no grave)	Erupción exfoliativa (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 próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo para docetaxel 75 mg/m² en combinación con prednisona o prednisolona y TDA (estudio STAMPEDE)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3-4: 12 %) Anemia Neutropenia febril (G3-4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (G3-4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3-4: 1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del Sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (≥G3: 2%) [a] Cefalea	Mareo
Trastornos oculares		Visión borrosa
Trastornos cardiacos		Hipotensión (G3: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (G3: 1%) Tos (G3: 0%) Infección del tracto respiratorio superior (G3: 1%)	Faringitis (G3: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3: 3%) Estomatitis (G3: 0%) Estreñimiento (G3: 0%) Náuseas (G3: 1%) Dispepsia Dolor abdominal (G3: 0%) Flatulencia	Vómitos (G3: 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3: 3%) [a] Cambios en las uñas (G3: 1%)	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargia (G3-4: 2%) Síntomas seudogripales (G3:0%) Astenia (G3: 0%) Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%) Candidiasis oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3-4: 1%) Hipopotasemia (G3: 0%)

[a] Del estudio GETUG AFU15

Tabla de las reacciones adversas para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida en pacientes de cáncer de mama con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) – datos conjuntos

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para terapia adyuvante con docetaxel 75 mg/m^2 en combinación con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida en pacientes con afectación ganglionar (TAX 316) y sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) en cáncer de mama.

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
En el estudio TAX316, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 202 de 744 pacientes (27,2%) en el grupo TAC y en 125 de 736 pacientes (17,0%) en el grupo FAC. Se observó que la amenorrea continuaba al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 8 años) en 121 de 744 pacientes (16,3%) en el grupo TAC y en 86 pacientes (11,7%) en el grupo FAC. En el estudio GEICAM 9805, la amenorrea que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento se observó que continuaba en 18 pacientes (3,4 %) en el grupo TAC y 5 pacientes (1,0 %) en el grupo FAC. Al final del periodo de seguimiento (tiempo de seguimiento mediano de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea continuaba en 7 pacientes (1,3%) en el grupo TAC, y en 4 pacientes (0,8%) en el grupo FAC.

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

En el estudio TAX316 el linfedema que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificado en 11 de 744 pacientes (1,5%) en el grupo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) en el grupo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que el linfedema continuaba en 6 pacientes (0,8%) en el grupo TAC y en 1 paciente (0,1%) en el grupo FAC. En el estudio TAX316 la astenia que se inició durante el periodo de tratamiento y persistió en el periodo de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia fue notificada en 236 de 744 pacientes (31,7%) en el grupo TAC y en 180 de 736 pacientes (24,5%) en el grupo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la astenia continuaba en 29 pacientes (3,9%) en el grupo TAC y en 16 pacientes (2,2%) en el grupo FAC.

En el estudio GEICAM 9805, el edema periférico que se inició durante el periodo de tratamiento persistió en el periodo de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el grupo TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el grupo FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

Leucemia aguda/síndrome mielodisplásico
Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 pacientes (0,4%) del grupo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del grupo FAC. Un paciente (0,1%) en el grupo TAC y 1 paciente (0,1%) en el grupo FAC fallecieron debido a LMA durante el periodo de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes (0,3%) del grupo TAC y en 1 de 736 pacientes (0,1%) del grupo 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 grupo TAC. No se notificaron casos en los pacientes en el grupo FAC. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico a ningún paciente en ninguno de los grupos de tratamiento.

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

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

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas muy frecuentes**	**Reacciones adversas frecuentes**
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%).	
Trastornos de la sangre y del	Anemia (G3/4: 20,9%);	

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en adenocarcinoma gástrico para docetaxel 75 mg/m^2 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 Posología y método de administración**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 (TAX323)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 76,3%); Anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Audición alterada	
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio (G3/4: 1,7%);	Arritmia (G3/4: 0,6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento Esofagitis/disfagia/ odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Erupción/picor; Sequedad de la piel;	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
		Descamación cutánea (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%) Piresis (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX324)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)		Dolor de origen neoplásico (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 83,5%); Anemia (G3/4: 12,4%); Trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Audición alterada (G3/4:1,2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia de miocardio
Trastornos vasculares			Trastornos venosos
Trastornos	Náuseas (G3/4: 13,9%);	Dispepsia (G3/4: 0,8%);	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); Diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4)	Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%); Rash/picor	Sequedad de la piel; Descamación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%) Piresis (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Exploraciones complementarias	Disminución de peso		Aumento de peso

Experiencia poscomercialización

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Se ha notificado supresión de la médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o falla multiorgánica.

Trastornos del sistema inmunológico
Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, algunas veces mortales.

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

Trastornos del sistema nervioso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

Trastornos cardiacos
Rara vez se han notificado casos de infarto de miocardio.
Se ha notificado arritmia ventricular incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), algunas veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes de combinación que incluyen ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina**, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares
Se han notificado raramente acontecimientos tromboembólicos venosos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Rara vez se han notificado casos de síndrome agudo de distrés respiratorio y casos de neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y falla respiratoria algunas veces mortales. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

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

Rara vez se han notificado casos de deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales incluyendo enterocolitis y perforación gastrointestinal. Se han comunicado casos raros de 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
Se han notificado con docetaxel casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones bullosas como eritema multiforme y reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Se han notificado con docetaxel modificaciones de tipo escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia permanente (frecuencia no conocida).

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Raramente se han notificado fenómenos de recuerdo de radiación.

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Se han notificado casos de desequilibrio electrolítico. Se ha notificado casos de hiponatremia, en la mayoría de los casos asociados con la deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente, asociadas con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea. Se ha notificado síndrome de lisis tumoral, potencialmente mortal (frecuencia no conocida).

Trastornos musculoesqueléticos
Se ha notificado miositis con docetaxel (frecuencia no conocida).

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 cual conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

Se ha demostrado que docetaxel *in vitro* altera la red tubular en las células, la cual es esencial para las funciones vitales de mitosis y de la interfase celular.

Efectos farmacodinámicos
Docetaxel mostró ser citotóxico *in vitro* contra varias líneas celulares tumorales murinas y humanas, y contra células tumorales humanas recién extirpadas en estudios clonogénicos. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de residencia celular. Además, se encontró que docetaxel es activo en algunas, aunque no todas, líneas celulares, sobreexpresando la glucoproteína P, la cual se codifica 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~~ **doxorubicina** *y ciclofosfamida: terapia adyuvante*

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

Los datos de un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de docetaxel como adyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable con afectación ganglionar y KPS ≥80%, entre los 18 y los 70 años. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4 ó +), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m^2 administrados 1 hora después de 50 mg/m^2 de ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y 500 mg/m^2 de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m^2 de ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** seguidos de 500 mg/m^2 de fluorouracilo y 500 mg/m^2 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 SLEo se hubieran perdido antes para el seguimiento). La sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la sobrevida 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 sobrevida 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 sobrevida 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 prognósticos definidos de forma prospectiva:

		Sobrevida libre de enfermedad			**Sobrevida global**		
Subgrupo de pacientes	**Número de pacientes**	**Razón de riesgos***	**IC 95%**	**p =**	**Razón de riesgos***	**IC 95%**	**p =**
N° 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 ó +	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 sobrevida libre de enfermedad comparado con FAC.

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

Los datos de un ensayo multicéntrico abierto aleatorizado apoyan el uso de docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se aleatorizaron 1060 pacientes para recibir bien docetaxel 75 mg/m^2 administrados 1 hora después de 50 mg/m^2 de ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y 500 mg/m^2 de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), ó 50 mg/m^2 de ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** seguidos de 500 mg/m^2 de fluorouracilo y 500 mg/m^2 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). 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de haber aleatorizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección **4.8 Reacciones adversas**). 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 sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la sobrevida global (SG), fue la variable secundaria de eficacia.

En el tiempo mediano de seguimiento de 77 meses, se ha demostrado una sobrevida 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 sobrevida 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 sobrevida fue 93,7% en el grupo TAC y 91,4% en el grupo FAC a los 8 años de seguimiento, y 91,3 % en el grupo TAC y 89 % en el grupo 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 prognósticos definidos de forma prospectiva en el análisis principal (con tiempo mediano de seguimiento de 77 meses) (ver siguiente tabla):

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

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

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

TAC = Docetaxel, ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida
FAC = 5-fluorouracilo, ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** y ciclofosfamida
IC = intervalo de confianza
ER = receptor de estrógenos
PR = receptor de progesterona

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

Docetaxel en monoterapia.

Se han llevado a cabo dos estudios comparativos aleatorizados en fase III con docetaxel, a la dosis y pauta recomendadas de 100 mg/m^2 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 ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** (75 mg/m^2 cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes alquilantes. Sin afectar al tiempo de sobrevida total (docetaxel 15 meses frente a ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** 14 meses, p = 0,38) ni al tiempo hasta la progresión (docetaxel 27 semanas frente a ~~doxorrubicina~~ **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 ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** (9%) lo interrumpieron debido a la toxicidad cardiaca (tres insuficiencias cardiacas congestivas mortales).

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

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado en fase III para comparar docetaxel en monoterapia con paclitaxel, en el tratamiento de cáncer de mama en estado avanzado en pacientes cuyo tratamiento previo haya incluido una antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir bien 100 mg/m^2 de docetaxel en monoterapia en perfusión durante 1 hora o bien 175 mg/m^2 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 sobrevida (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 ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina***

Se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado en fase III, que incluyó 429 pacientes con enfermedad metastásica no tratados previamente, con ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** (de 50 mg/m^2) en combinación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

con docetaxel (75 mg/m^2) (grupo AT) frente a ~~doxorrubicina~~ **doxorubicina** (de 60 mg/m^2) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m^2) (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 ensayo, el grupo AT mostró una mayor incidencia en neutropenia grave (90% frente al 68,6%), neutropenia febril (33,3% frente al 10%), infección (8% frente al 2,4%), diarrea (7,5% frente al 1,4%), astenia (8,5% frente al 2,4%) y dolor (2,8% frente al 0%) que el grupo AC. Por otra parte, el grupo AC mostró una incidencia de anemia grave mayor que el grupo AT (15,8% frente al 8,5%) y además, una mayor incidencia de toxicidad cardiaca severa: insuficiencia cardiaca congestiva (3,8% frente al 2,8%), disminución absoluta de la FEVI ≥20% (13,1% frente al 6,1%), disminución absoluta de la FEVI ≥30% (6,2% frente al 1,1%). Se produjeron muertes tóxicas en un paciente del grupo AT (insuficiencia cardiaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 debido a shock séptico y 3 causadas por insuficiencia cardiaca congestiva).

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

Docetaxel en combinación con trastuzumab

Docetaxel en combinación con trastuzumab se estudió para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se asignaron aleatoriamente 186 pacientes para recibir docetaxel (100 mg/m^2) 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 ensayo pivotal fue inmunohistoquímica (IHC). Una minoría de los pacientes fueron analizados utilizando fluorescencia de hibridación in-situ (FISH). En este ensayo, el 87% de los pacientes presentaba enfermedad que era IHC 3+ y el 95% de los pacientes introducidos presentaban enfermedad que era IHC 3+ y/o FISH positivo. En la siguiente tabla se presentan los resultados de eficacia:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Mediana de la sobrevida (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.
[1]Set completo de análisis (intención de tratamiento).
[2] Mediana de la sobrevida 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 metastásico después del fracaso con terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m^2 en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La sobrevida resultó mayor en la rama de tratamiento combinado de docetaxel con capecitabina ($p = 0,0126$). La mediana de sobrevida 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 no microcítico

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 sobrevida global fueron significativamente mayores para docetaxel a 75 mg/ m^2 frente al Mejor Tratamiento de Soporte. La tasa de sobrevida de 1 año, fue también significativamente mayor para docetaxel (40%) frente al Mejor Tratamiento de Soporte (16%). El uso de analgésicos morfínicos ($p < 0,01$), analgésicos no morfínicos ($p < 0,01$) y otros medicamentos relacionados con la enfermedad ($p = 0,06$) y radioterapia ($p < 0,01$) fue menor en pacientes tratados con docetaxel a 75 mg/ m^2 frente a los que recibieron el Mejor Tratamiento de Soporte.
La tasa de respuesta global fue de 6,8% en los pacientes evaluables y la duración de la respuesta fue de 26,1 semanas.

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

En un estudio en fase III, se aleatorizaron 1.218 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estado IIIB o IV no resecable, con un índice de Karnofsky ≥70%, que no habían recibido quimioterapia previa para esta enfermedad, en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m^2 de docetaxel (T), seguido inmediatamente de 75 mg/m^2 de cisplatino (Cis) durante 30- 60 minutos, cada 3 semanas (TCis), en otro grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m^2 de docetaxel en combinación con carboplatino (Cb) (AUC de 6 mg/ml.min) durante 30-60 minutos, cada 3 semanas, ó 25 mg/m^2 de vinorelbina (V), administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

22, seguido de 100 mg/m^2 de cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas (VCis).

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

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

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

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

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

Cáncer de próstata

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

La seguridad y la eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se han estudiado en un ensayo multicéntrico aleatorizado en fase III (TAX 327). Se asignaron aleatoriamente un total de 1.006 pacientes con KPS $\geq$ 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Pacientes que recibieron docetaxel cada tres semanas demostraron una sobrevida global significativamente mayor comparada con aquellos tratados con mitoxantrona. El incremento en sobrevida 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 sobrevida (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	--

+ Prueba de clasificación de registro estratificado.
*Proporción para la significación estadística = 0,0175.
** PSA Antígeno Próstata-específico.

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

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

Cáncer de próstata hormonosensible metastásico

Estudio STAMPEDE
Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado de forma simultánea con cuidado estándar (TDA) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible localmente avanzado o metastásico de alto riesgo, en un estudio aleatorizado multicéntrico, de grupos múltiples y multietapa (MAMS) con

un diseño de fase II/III ininterrumpido (STAMPEDE - MRC PR08). Un total de 1.776 pacientes varones fueron asignados a los grupos de tratamiento de interés:

- Cuidado estándar + docetaxel 75 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos.
- Sólo cuidado estándar

La pauta de tratamiento de docetaxel se administró en combinación con prednisona o prednisolona 5 mg dos veces al día de forma continua.

Entre los 1.776 pacientes aleatorizados, 1.086 (61%) tenían enfermedad metastásica, 362 fueron aleatorizados a docetaxel en combinación con el cuidado estándar, 724 recibieron sólo cuidado estándar.

En estos pacientes con cáncer de próstata metastásico, la mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en los grupos de tratamiento con docetaxel que en el grupo que sólo recibió cuidado estándar, con una mediana de supervivencia global de 19 meses más con la adición de docetaxel al cuidado estándar (HR = 0,76, IC del 95% = 0,62-0,92, p = 0,005).

En la siguiente tabla se resumen los resultados de eficacia en pacientes con cáncer de próstata metastásico para el grupo docetaxel frente el grupo control:

Eficacia de docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y cuidado estándar en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (STAMPEDE)

Variable	**Docetaxel + cuidado estándar**	**Sólo cuidado estándar**
Número de pacientes con cáncer de próstata metastásico	362	724
Mediana de supervivencia global (meses)	62	43
IC 95%	51-73	40-48
Razón de riesgos ajustada IC 95% valor-p [a]	0,76 (0,62-0,92) 0,005	
Supervivencia libre de fracaso [b] Mediana (meses)	20,4	12
IC 95%	16,8-25,2	9,6-12
Razón de riesgos ajustada IC 95% valor-p [a]	0,66 (0,57-0,76) < 0,001	

[a] Valor-p calculado a partir de la prueba del índice de probabilidad y ajustado para todos los factores de estratificación (excepto la terapia hormonal central y planificada) y estratificado por período de ensayo

[b] Supervivencia libre de fracaso: tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de al menos uno de los siguientes aspectos: fallo bioquímico (definido como un aumento en el PSA del 50% por encima del nivel más bajo dentro de las 24 semanas y por encima de 4 ng/ml, y confirmado por nueva prueba o tratamiento); progresión local, en ganglios linfáticos o en metástasis a distancia; evento relacionado con el esqueleto; o muerte por cáncer de próstata.

Estudio *CHAARTED*
Se evaluó la seguridad y eficacia de docetaxel administrado al comienzo del tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico, en un estudio aleatorizado multicéntrico de fase III (CHAARTED). Un total de 790 pacientes varones fueron asignados a los 2 grupos de tratamiento:

- TDA + docetaxel 75 mg/m² administrado al comienzo de la TDA, cada 3 semanas durante 6 ciclos
- sólo TDA

La mediana de supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con docetaxel que en el grupo con sólo TDA, con una mediana de supervivencia global de 13,6 meses más con la adición de docetaxel al TDA (razón de riesgos (HR) = 0,61, intervalo de confianza (IC) del 95% = 0,47-0,80, p = 0,0003).

En la siguiente tabla se resumen los resultados de eficacia en el grupo docetaxel frente al grupo control:

Eficacia de docetaxel y TDA en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CHAARTED)

Variable	Docetaxel + TDA	Sólo TDA
Número de pacientes	397	393
Mediana de la supervivencia global (meses)		
Todos los pacientes	57,6	44,0
IC 95%	49,1-72,8	34,4-49,1
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC 95%	(0,47-0,80)	--
valor-p [a]	0,0003	--
Supervivencia libre de progresión Mediana (meses)	19,8	11,6
IC 95%	16,7-22,8	10,8-14,3
Razón de riesgos ajustada	0,60	--
IC 95%	0,51-0,72	--
valor-p*	P<0,0001	--
Respuesta PSA** a los 6 meses – N (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
valor-p [a]*	<0,0001	--
Respuesta PSA** a los 12 meses – N (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
valor-p [a]*	<0,0001	--
Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración [b] Mediana (meses)	20,2	11,7
IC 95%	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Razón de riesgos ajustada	0,61	--
IC 95%	(0,51-0,72)	--
valor-p [a]*	<0,0001	--

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tiempo hasta la progresión clínica [c] Mediana (meses)	33,0	19,8
IC 95% Razón de riesgos ajustada IC 95% valor-p [a]*	(27,3-41,2) 0,61 (0,50-0,75) <0,0001	(17,9-22,8) -- -- --

[a]Variables de tiempo hasta el evento: prueba de rango logarítmico estratificado.
*Variables de la tasa de respuesta: test exacto de Fisher.
* Valor-p para fines descriptivos.
** Respuesta de PSA: respuesta del Antígeno Prostático Específico: nivel de PSA <0,2 ng/ml cuantificado durante dos mediciones consecutivas con al menos 4 semanas de diferencia.
[b]Tiempo hasta el cáncer de próstata resistente a la castración = tiempo desde la aleatorización hasta la progresión del PSA o la progresión clínica (es decir, aumento de metástasis óseas sintomáticas, progresión según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), o deterioro clínico debido al cáncer según la opinión del investigador), lo que ocurriera primero.
[c]Tiempo hasta la progresión clínica = tiempo desde la aleatorización hasta la progresión clínica (es decir, aumento de los síntomas de metástasis óseas, progresión según RECIST; o deterioro clínico debido al cáncer según la opinión del investigador).

Adenocarcinoma gástrico

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 bien con docetaxel (T) (75 mg/m^2 en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m^2 en el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750 mg/m^2 por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m^2 en el día 1) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m^2 por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el grupo TCF y 4 semanas para el grupo CF. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el grupo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el grupo 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 grupo TCF. La sobrevida global fue también significativamente mayor (p = 0,0201) a favor del grupo 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%) Valor-p*	1,473 (1,189-1,825) 0,0004	
Mediana de la sobrevida (meses)	9,2	8,6

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Variable	TCF n = 221	CF n = 224
(IC 95%) Estimación a los 2 años (%)	(8,38-10,58) 18,4	(7,16-9,46) 8,8
Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p*	1,293 (1,041-1,606) 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

* Prueba de rango logarítmico no-estratificado.

Los análisis de subgrupos cruzando edad, género y raza favorecieron de forma contundente al grupo TCF frente al grupo CF.
Un análisis actualizado de la sobrevida 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 grupo 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 (TAX 323)

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 ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este ensayo, 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo con docetaxel recibieron 75 mg/m^2 de docetaxel (T) seguido de 75 mg/m^2 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 (≥ 25% de reducción del tamaño del tumor determinado bidimensionalmente) después de 2 ciclos. Al final de la quimioterapia, tras un intervalo mínimo de 4 semanas y uno máximo de 7, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) durante 7 semanas, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (TPF/RT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/m^2 de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/m^2 de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima (≥ 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 grupo 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 sobrevida libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el grupo TPF frente al grupo 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 sobrevida global fue también significativamente mayor a favor del grupo TPF frente al grupo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una p = 0,0128. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

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

Variable	**Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177**	**Cis + 5-FU n = 181**
Mediana de la sobrevida libre de progresión (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Razón de riesgos ajustada (IC 95%) Valor-p*	0,70 (0,55-0,89) 0,0042	
Mediana de la sobrevida (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p**	0,72 (0,56-0,93) 0,0128	
Mejor respuesta global a la quimioterapia (%) (IC 95%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
Valor-p***	0,006	
Mejor respuesta global al tratamiento 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%) Valor-p**	0,72 (0,52-0,99) 0,0457	

Una razón de riesgos menor que 1 favorece al tratamiento docetaxel + Cisplatino + 5-FU
*Modelo Cox (ajuste para el lugar del tumor primario, estadíos clínicos T N y PS/WHO).
**Test Logrank.
***Test Chi-cuadrado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Parámetros de beneficio clínico
En las subescalas de estado funcional de cabeza y cuello (PSS-HN), diseñadas para medir la comprensión del habla, habilidad para comer en público y normalidad en la dieta, el resultado fue significativamente a favor de TPF frente a PF.
La mediana del tiempo hasta el primer deterioro del estado funcional de la OMS fue significativamente mayor en el grupo TPF frente al PF. El grado de intensidad de dolor mejoró en ambos grupos durante el tratamiento, indicando un manejo adecuado del dolor.

- Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

La seguridad y eficacia de docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), fue evaluada en un ensayo en fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este ensayo, 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 sobrevida y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del grupo con docetaxel recibieron 75 mg/m^2 de docetaxel (T), seguido de 100 mg/m^2 de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m^2 de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continúa 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 grupo comparador recibieron 100 mg/m^2 de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m^2 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 grupos 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 megavoltáico, 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 grupo que contenía docetaxel recibieron antibióticos como profilaxis. La variable principal del ensayo, la sobrevida global (SG), fue significativamente mayor (test log-rank, p = 0,0058) en el grupo que recibía docetaxel, frente al grupo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% comparado con PF (razón de riesgos = 0,70; intervalo de confianza (IC) 95% = 0,54-0,90), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 41,9 meses. La variable secundaria, SLP, demostró una reducción del 29% del riesgo hasta la progresión o la muerte y una mejora de 22 meses en la mediana de la SLP (35,5 meses para TPF y 13,1 para PF).

Esto también fue estadísticamente significativo, con una razón de riesgos de 0,71; IC 95% de 0,56-0,90; test log-rank p = 0,004. Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la tabla:

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

Variable	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Mediana de la sobrevida global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p*	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana de SLP (meses) (IC 95%)	35,5 (19,3-NA)	13,1 (10,6-20,2)
Razón de riesgos (IC 95%) Valor-p**	0,71 (0,56-0,90) 0,004	
Mejor respuesta global (RC + RP) a la quimioterapia (%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
(IC 95%) Valor-p***	0,070	
Mejor respuesta global (RC + RP) al tratamiento en estudio [quimioterapia +/- quimioradioterapia] (%)	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)
(IC 95%) 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/m^2, en estudios de fase I. El perfil cinético del docetaxel es dosis-independiente y se basa en un modelo farmacocinético tricompartimental, con vida medias 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/m^2 en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 mcg/mL con una ABC correspondiente de 4,6 mcg.h/mL. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y el volumen de distribución en estadío estacionario fueron de 21 L/h/m^2 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
Se realizó un estudio con docetaxel-C^{14} en tres pacientes con cáncer. Docetaxel se eliminó tanto en la orina como en las heces después del metabolismo oxidativo del grupo del éster ter-butílico mediado por el citocromo P450; en siete días, la excreción urinaria y fecal contabilizaron aproximadamente 6 y 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radioactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas como un metabolito inactivo uno principal y tres metabolitos secundarios, así como cantidades muy bajas del medicamento inalterado.

Poblaciones especiales
Edad y sexo
Se realizó un análisis farmacocinético de la población con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo fueron muy cercanos a los estimados en los estudios fase I. La farmacocinética de docetaxel no se alteró con la edad o el sexo del paciente.

Insuficiencia hepática
En un pequeño número de pacientes (n = 23) con datos bioquímicos clínicos que sugieren una insuficiencia hepática leve a moderada (ALT, AST superior o igual a 1,5 veces el límite superior normal, asociado con fosfatasa alcalina 2,5 veces superior o igual al límite superior normal), la eliminación total disminuyó en un 27% en promedio (ver sección **4.2 Posología y método de administación**).

Retención de líquidos
El aclaramiento de docetaxel no se modificó en pacientes con retención leve o moderada de líquidos. No existen datos disponibles de pacientes con retención severa de líquidos.

Tratamiento combinado

~~***Doxorrubicina***~~ *Doxorubicina*
Cuando se utiliza en combinación, docetaxel no afecta al aclaramiento de ~~**doxorrubicina**~~ doxorubicina ni a los niveles plasmáticos de doxorubicinol (un metabolito de ~~**doxorrubicina**~~ doxorubicina). La farmacocinética de docetaxel, ~~**doxorrubicina**~~ 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 (Cmax 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 de seguridad preclínica

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

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

Los efectos adversos sobre testículo, observados en estudios de toxicidad sobre roedores, sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Etanol deshidratado, ácido cítrico anhidro, polisorbato 80, macrogol 300, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 4.2 Preparación y almacenamiento de la solución de perfusión.

6.3 Período de eficacia

24 meses.

6.4 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente a no más de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón impresa, que contiene frasco ampolla de vidrio transparente tipo I USP, rotulado, con tapón de goma de clorobutilo, sello de aluminio tipo flip-off con un botón de plástico en la parte superior. A su vez está cubierto por un envoltorio o funda protectora de plástico claro, más folleto de información al paciente, todo debidamente sellado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

Preparación para la administración intravenosa

a) Preparación de la solución premezcla de Taxespira (10 mg/ml de docetaxel)

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

Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente de Taxespira.

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

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

La solución premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y debe ser utilizada inmediatamente después de la preparación.

b) Preparación de la solución de perfusión

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

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

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL