

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACOLÓGICO

DOCETAXEL 80 mg/8mL concentrado para solución para perfusión

DOCETAXEL 20 mg/2mL concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de Docetaxel.

Cada vial de 2 ml contiene 20 mg de Docetaxel anhidro (10 mg/ml).

Cada vial de 8 ml contiene 80 mg de Docetaxel anhidro (10 mg/ml).

Excipientes: cada vial monodosis de concentrado para solución contiene un 27% (p/p) de etanol 96%.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta; pH 3,0 – 4,5, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CANCER DE MAMA

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

-cáncer de mama operable con ganglios positivos

-cáncer de mama operable, con ganglios negativos (con uno o mas factores de riesgo elevados).

*Doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos por docetaxel en combinación con trastazumab (AC-TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama pasible de tratamiento quirúrgico cuyos tumores sobreexpresan HER2.

CANCER DE MAMA METASTASICO

*Docetaxel en combinación con doxorubicina esta indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad. *Docetaxel en combinación con trastazumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

*Docetaxel como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia previa debe 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 de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antracilina.

CANCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS

-Docetaxel en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico no reseccable, n los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad. Docetaxel en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia de base de cisplatino.

-Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

CANCER DE OVARIO

Tratamiento del carcinoma de ovario metastásico, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsiguiente.

CANCER DE PROSTATA

Docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente del andrógeno (refractario a hormonas)

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

CANCER DE CABEZA Y CUELLO

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

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 (ver sección 6.6).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Dosis recomendada

Para el cáncer de mama, de pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, puede utilizarse la pre medicación que consiste en un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg al día (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando el primer día antes de la administración de Docetaxel, a menos que esté contraindicado (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica, se puede utilizar G-CSF como profilaxis.

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

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

Cáncer de mama

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

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

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de Docetaxel es de 100 mg/m² cada 3 semanas, con administración semanal de trastuzumab. En el ensayo pivotal, la perfusión inicial de Docetaxel comenzó al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de Docetaxel se administraron inmediatamente después de finalizar la perfusión de trastuzumab, si se toleró bien la dosis anterior de trastuzumab. Para la posología y administración de trastuzumab, consultar la ficha técnica de trastuzumab.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de Docetaxel es 75 mg/m² cada tres semanas, combinado con capecitabina en dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos siguientes a una comida), durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso. Para el cálculo de la dosis de capecitabina según la superficie de área corporal, ver la ficha técnica de capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico

En pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa, tratados para el cáncer de pulmón no microcítico, la pauta posológica recomendada es de 75 mg/m² de Docetaxel, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino, durante 30-60 minutos. Para el tratamiento después de fracasar una quimioterapia previa basada en platino, la dosis recomendada es de 75 mg/m², como agente único.

Cáncer de próstata

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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

Adenocarcinoma gástrico

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

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se puede emplear factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) en profilaxis, para reducir el riesgo de toxicidad hematológica. En los ensayos TAX 323 y TAX 324, todos los pacientes del grupo que recibían Docetaxel recibieron también antibióticos como profilaxis.

- Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323) Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) no operable y localmente avanzado, la dosis recomendada es 75 mg/m² de Docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 75 mg/m² de cisplatino, durante 1 hora, en el día 1, seguido de 750 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

- Quimioterapia de inducción seguida de quimio radioterapia (TAX 324) Para el tratamiento de inducción del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado (técnicamente no operable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía o con el fin de conservar los órganos), la dosis recomendada es 75 mg/m² de Docetaxel en 1 hora de perfusión, seguido de 100 mg/m² de cisplatino, administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/m² de 5-fluorouracilo al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. El tratamiento se administrará cada 3 semanas en 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimio radioterapia.

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

Cáncer de ovario

En el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario, la dosis recomendada de Docetaxel es de 100 mg / m² como agente único.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Ajustes de dosis durante el tratamiento

General

Docetaxel no se debe administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 1.500 células/mm³. En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con Docetaxel, se debe reducir la dosis de Docetaxel de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento se debe interrumpir.

Terapia adyuvante para cáncer de mama

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

En combinación con cisplatino

En los pacientes cuya dosis inicial de Docetaxel es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue menor de 25.000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de Docetaxel a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la ficha técnica correspondiente.

En combinación con capecitabina

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

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

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

En base a los datos farmacocinéticos con Docetaxel a una dosis de 100 mg/m² en monoterapia, en pacientes que tengan elevaciones tanto de los valores de las transaminasas (GOT y/o GPT) mayores a 1,5 veces el límite superior del rango normal como de los valores de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal, la posología recomendada de Docetaxel es de 75 mg/m² (ver secciones 4.4 y 5.2) En aquellos pacientes con valores de bilirrubina sérica por encima del límite superior del rango normal y/o valores de GOT y GPT superiores a 3,5 veces el límite superior del rango normal asociado con valores de fosfatasa alcalina por encima de 6 veces el límite superior del rango normal, Docetaxel no debe ser

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

utilizado a menos que esté estrictamente indicado y no puede recomendarse ninguna reducción de la dosis

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Docetaxel en niños de 1 mes a menos de 18 años con carcinoma nasofaríngeo no se ha establecido.

No hay suficientes datos disponibles sobre el uso de Docetaxel en población pediátrica con cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de próstata, carcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, esto no incluye carcinoma nasofaríngeo poco diferenciado de tipo II y III.

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos farmacocinéticos en esta población, no hay instrucciones especiales para su uso en pacientes de edad avanzada.

Cuando se administra en combinación con capecitabina, en pacientes a partir de los 60 años de edad se recomienda una reducción inicial de la dosis de capecitabina al 75% (ver la ficha técnica de capecitabina).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Docetaxel no debe utilizarse en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/ mm^3 .

No debe utilizarse Docetaxel en pacientes con insuficiencia hepática grave puesto a que no hay datos disponibles (ver secciones 4.2 y 4.4).

También se aplican las contraindicaciones de otros medicamentos cuando se combinan con Docetaxel.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

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

Hematología

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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 pre tratados. 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 mayor o igual a 1.500 células/ mm^3 (ver sección 4.2).

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

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

En pacientes tratados con Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), tiene lugar a dosis bajas neutropenia febril y/o neutropenia infecciosa cuando los pacientes reciben profilaxis primaria con G-CSF. La profilaxis primaria con G-CSF se debe tener en cuenta en pacientes que están en tratamiento adyuvante con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o neutropenia infecciosa). Aquellos pacientes en tratamiento con TAC deben estar monitorizados de cerca (ver secciones 4.2 y 4.8).

Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, especialmente en riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurrieron durante el primer o segundo ciclo de un régimen que contenía docetaxel, la enterocolitis podría desarrollarse en cualquier momento y podría conducir a la muerte tan pronto como el primer día de inicio.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave (ver secciones 4.2, 4.4 "Hematología" y 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

tratamiento apropiado. Los pacientes que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser tratados con Docetaxel.

Los pacientes que han experimentado previamente una reacción de hipersensibilidad al paclitaxel pueden correr el riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al docetaxel, incluida una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente durante el inicio de la terapia 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 condujeron a la interrupción o supresión del tratamiento con Docetaxel (ver sección 4.2).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEGA) con el tratamiento con docetaxel. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se debe controlar de cerca. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe considerar la interrupción de docetaxel.

Retención de líquidos

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

Trastornos respiratorios

Han sido notificados síndrome de distress respiratorio agudo, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar e insuficiencia y pueden estar asociados a desenlace fatal. Los casos de neumonitis por radiación han sido notificados en pacientes que recibieron radioterapia concomitante.

Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, los pacientes deben ser estrechamente vigilados, investigados con prontitud y tratados adecuadamente. Se recomienda la interrupción del tratamiento con Docetaxel hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso precoz de medidas de apoyo puede ayudar a mejorar la condición. El beneficio de reanudar el tratamiento con Docetaxel debe ser evaluado cuidadosamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con 100 mg/m² de Docetaxel en monoterapia, que presenten niveles de transaminasas séricas (GOT y/o GPT) 1,5 veces por encima del límite superior del rango normal, junto con niveles de fosfatasa alcalina sérica 2,5 veces por encima del 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

recomendada de Docetaxel en aquellos pacientes con elevados niveles de marcadores de la función hepática es de 75 mg/ m² y se controlarán los niveles de dichos marcadores al comienzo del tratamiento y antes de cada ciclo (ver sección 4.2).

Para pacientes con niveles de bilirrubina séricos por encima del límite superior del rango normal y/o niveles de transaminasas séricas (GOT y GPT) mayores a 3,5 veces el límite superior de rango normal concomitante con niveles de fosfatasa alcalina mayores a 2,5 veces el límite de rango normal, no se recomiendan reducciones en la dosificación y Docetaxel no debe ser usado salvo indicación estricta.

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

Toxicidad cardíaca

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

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

Se ha notificado arritmia ventricular, incluida la taquicardia ventricular (a veces mortal) en pacientes tratados con docetaxel en regímenes combinados que incluyen doxorubicina, 5 fluorouracilo y / o ciclofosfamida (ver sección 4.8). Se recomienda una evaluación cardíaca basal.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han informado segundas neoplasias malignas primarias cuando se administró docetaxel en combinación con tratamientos contra el cáncer que se sabe que están asociados con segundas neoplasias malignas primarias. Las segundas neoplasias malignas primarias (que incluyen leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y linfoma no Hodgkin) pueden ocurrir varios meses o años después de la terapia con docetaxel. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar segundas neoplasias malignas primarias (ver sección 4.8).

Trastornos oculares

Ha sido notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con Docetaxel. Los pacientes con problemas de visión se deben someter a un examen oftalmológico completo y

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

de forma inmediata. En el caso de que EMC sea diagnosticado, el tratamiento con Docetaxel se debe interrumpir e iniciar un tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con docetaxel después del primer o segundo ciclo (ver sección 4.8). Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral (p. Ej., Con insuficiencia renal, hiperuricemia, tumor voluminoso, progresión rápida) deben ser controlados de cerca. Se recomienda la corrección de la deshidratación y el tratamiento de los niveles elevados de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento.

Otras

Deberán tomar medidas anticonceptivas tanto hombres como mujeres durante el tratamiento y al menos seis meses después de finalizar la terapia en hombres (ver sección 4.6).

El uso concomitante de Docetaxel con inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) debe evitarse (ver sección 4.5).

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

Neutropenia complicada

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

Reacciones gastrointestinales

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

Insuficiencia cardiaca congestiva

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento. Los pacientes tratados con régimen TAC para el cáncer de mama con ganglios positivos, el riesgo de CHF ha demostrado ser mayor durante el primer año después del tratamiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

Leucemia

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

Pacientes con 4 o más nódulos

A medida que el beneficio observado en pacientes con 4 o + nódulos no fue estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y en la supervivencia global (SG), la

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

relación beneficio/riesgo positiva para TAC en pacientes con 4 o + nódulos no se demostró plenamente en el análisis final (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados en pacientes mayores de 70 años de edad en tratamiento con Docetaxel combinado con Doxorubicina y Ciclofosfamida.

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

La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes mayores frente a los pacientes más jóvenes. La incidencia de los siguientes efectos adversos (de todos los grados): letargo, estomatitis, infección neutropénica, fue un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente vigilados.

Excipientes

Este medicamento contiene un 27% de etanol (alcohol) que se corresponde con una cantidad de 4.100 mg de alcohol por 160 mg (dosis media), lo que equivale a menos de 100 ml de cerveza o menos de 33 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Esto debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, en niños o en grupos de alto riesgo, como por ejemplo pacientes con enfermedad hepática o epilepsia. Debe tenerse especial cuidado a los posibles efectos en el sistema nervioso central. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar la capacidad del paciente para conducir o usar maquinaria.

4.5 Interacción con otros productos farmacológicos y otras formas de interacción

La cantidad en alcohol de este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

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

En caso de combinación con otros inhibidores de CYP3A4, la aparición de efectos adversos de Docetaxel se puede ver incrementada, como resultado de una reducción del metabolismo. Si el uso concomitante de inhibidores CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) no puedan

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

evitarse, se justifica una vigilancia clínica estrecha y puede ser adecuado un ajuste de dosis durante el tratamiento con un inhibidor CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, la coadministración de Docetaxel con ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4 conduce a una disminución significativa del aclaramiento de Docetaxel de un 49 %.

La farmacocinética de Docetaxel en presencia de prednisona se estudió en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Docetaxel se metaboliza mediante el CYP3A4 y se sabe que 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 de Docetaxel con medicaciones administradas 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 dexametasona no afecta a la unión de Docetaxel a proteínas. Docetaxel no afecta a la unión de digoxina a proteínas.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de información sobre el uso de Docetaxel en mujeres embarazadas. Docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos en conejos y ratas, y reduce la fertilidad en las ratas. Al igual que otros medicamentos citotóxicos, Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Por tanto, Docetaxel no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente indicado.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con Docetaxel 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 potenciales reacciones adversas sobre los lactantes, la lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con Docetaxel.

Anticoncepción en varones y mujeres

Se debe utilizar un método efectivo de contracepción durante el tratamiento.

Fertilidad

En ensayos no-clínicos, Docetaxel ha demostrado efectos genotóxicos y que puede alterar la

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

fertilidad masculina (ver sección 5.3). Por lo tanto, se debe advertir a los hombres que estén en tratamiento con Docetaxel que no pueden concebir un hijo durante y hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento, asimismo, se le debe recomendar la conservación del esperma antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No existen estudios disponibles que demuestren que se ve afectada la capacidad para conducir o manejar máquinas.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.4 y 4.8). Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes sobre el impacto potencial de la cantidad de alcohol y los efectos secundarios de este medicamento en la capacidad para conducir o utilizar máquinas, y se le debe recomendar que no conduzca o use máquinas si experimentan estos efectos secundarios durante el tratamiento.

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

Estas reacciones se describen utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria; grado 3 = G3; grado 3-4 = G3/4; grado 4 = G4) y los términos COSTART y MedDRA.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para Docetaxel en monoterapia 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 $\geq 10\%$. Se produjo una mayor incidencia de reacciones adversas graves (40% frente a 31%) y de reacciones adversas de grado 4 (34% frente a 23%) con la asociación con trastuzumab, en comparación con la monoterapia de Docetaxel.

En combinación con capecitabina, se presentan las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento ($\geq 5\%$) en pacientes con cáncer de mama que no responden al tratamiento con antraciclina (ver Ficha técnica de capecitabina).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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

Trastornos del sistema inmunológico

Generalmente, han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas a los pocos minutos de haber comenzado la perfusión de Docetaxel. Los síntomas que se han notificado con más frecuencia han sido: enrojecimiento, exantema con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea, fiebre o escalofríos. Las reacciones graves se caracterizan por hipotensión y/o broncoespasmo o exantema/eritema generalizado (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama:

Docetaxel 100 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortal en el 1,7%)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6 %)	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos de la sangre y 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 periférica sensorial (G3: 4,1%); Neuropatía periférica motora (G3/4: 4%); Disgeusia (grave: 0,07%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0.7%)	Insuficiencia cardiaca
Trastornos Vasculares		Hipotensión; Hipertensión; Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea (grave: 2.7%)		
Trastornos Gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5.3%); Diarrea (G3/4: 4%); Náusea (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 tejido subcutáneo	Alopecia ; Reacciones de la piel (G3/4: 5.9%); Trastornos en las uñas (grave:2.6%)		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (grave: 1.4%)	Artralgia	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Retención de fluidos (grave: 6.5%); Astenia (grave: 11.2%); Dolor	Reacción en el lugar de la perfusión; Dolor de pecho no cardiaco (grave: 0.4%)	
Investigaciones		G3/4 aumento de bilirrubina en sangre (< 5%); G3/4 aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (< 4%); G3/4 aumento AST (< 3%); G3/4 aumento ALT (< 2%)	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Listado de reacciones adversas en cáncer de pulmón no-microcítico: Docetaxel 75 mg/m² en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos de la sangre y 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 nutrición	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0.8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2.5%)
Trastornos cardíacos		Arritmia (no grave)
Trastornos vasculares		Hipotensión ;
Trastornos Gastrointestinales	Náusea (G3/4: 3.3%); Estomatitis (G3/4: 1.7%); Vómitos (G3/4: 0.8%); Diarrea (G3/4: 0.8%)	Estreñimiento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia ; Reacción en la piel (G3/4: 0.8%);	Trastornos en las uñas (grave: 0.8%)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia (grave: 12.4%); Retención de fluidos (grave: 0.8%); Dolor	
Investigaciones		G3/4 Incremento bilirrubina sérica (< 2%)

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama: Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7.8%)		
Trastornos de la sangre y 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 nutrición		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0.4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0.4%)	
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca; Arritmia (no grave)	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náusea (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7.8%); Diarrea (G3/4: 6.2%); Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia ; Trastornos en las uñas (grave: 0.4%); Reacción en la piel (no grave)		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia (grave: 8.1%); Retención de fluidos (grave: 1.2%); Dolor	Reacción en el lugar de la perfusión	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Investigaciones		G3/4 Incremento bilirrubina sérica (< 2.5%); G3/4 incremento fosfatasa alcalina (< 2.5%)	G3/4 incremento en AST (< 1%); G3/4 incremento en ALT (< 1%)
-----------------	--	--	--

Lista de reacciones adversas en cáncer no microcítico de pulmón para una dosis de Docetaxel 75 mg/m² en combinación con cisplatino

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 5.7%)		
Trastornos de la sangre y 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 nutrición	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3.7%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0.7%)	Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares		Hipotensión (G3/4: 0.7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náusea (G3/4: 9.6%); Vómitos (G3/4: 7.6%); Diarrea (G3/4: 6.4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia ; Trastornos en las uñas (grave: 0.7%); Reacción en la piel (G3/4: 0.2%)		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (grave: 0.5%)		

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia (grave: 9.9%); Retención de fluidos (grave: 0.7%); Fiebre (G3/4: 1.2%)	Reacción en el lugar de la perfusión; Dolor	
Investigaciones		G3/4 Incremento en bilirrubina sérica (2.1%); G3/4 Incremento en ALT (1.3%)	G3/4 Incremento en AST (0.5%); G3/4 Incremento en alcalino fosfatasa sérica (0.3%)

Lista de reacciones adversas en cáncer de mama para Docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluye neutropenia asociada con fiebre y uso de antibióticos) o sepsis neutropénica	
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; dolor de cabeza; Disgeusia; Hipostesia	
Trastornos de la visión	Incremento en lágrimas; Conjuntivitis	
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Linfoedema	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Epistaxis; dolor faringolaríngeo; Nasofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos Gastrointestinales	Náusea ; Diarrea; Vómitos ; Estreñimiento ; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia ; Eritema; urticaria, alteraciones en uñas	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en extremidades; dolor de huesos, dolor de espalda	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; inflamación de las mucosas; Dolor; enfermedad tipo Influenza; dolor de pecho; escalofríos	Letargo
Investigaciones	Aumento de peso	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en cáncer de seno para Docetaxel 100 mg/m² en combinación con trastuzumab

Trastornos cardiacos

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Listado de reacciones adversas en cáncer de mama: Docetaxel 75 mg/m² en combinación con capecitabina

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%); Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia (G3/4: 1%); Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%); Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos; Dolor de cabeza (G3/4: < 1%); Neuropatía periférica
Trastornos de la visión	incremento en lagrimeo	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	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%); Náusea (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4%); Estreñimiento (G3/4: 1%); Dolor abdominal (G3/4: 2%); Dispepsia	Dolor en abdomen superior, boca seca

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%); Alopecia (G3/4: 6%); Trastornos en las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis; Urticaria eritematosa (G3/4: < 1%); decoloración en uñas; Onicosis (G3/4: 1%)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (G3/4: 2%); Artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en extremidades (G3/4: < 1%); dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%); Pirexia (G3/4: 1%); Fatiga/debilidad (G3/4: 5%); Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargo; Dolor
Investigaciones		Descenso de peso; G3/4 Incremento bilirrubina sérica (9%)

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3.3%)	
Trastornos de la sangre y 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 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 visuales		Aumento en lágrimas (G3/4: 0.6%)
Trastornos cardiacos		Disminución en función ventricular izquierda (G3/4: 0.3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Epistaxis (G3/4: 0%); Disnea (G3/4: 0.6%); Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náusea (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 tejido subcutáneo	Alopecia ; Trastornos en las uñas (no grave)	Urticaria exfoliativa (G3/4: 0.3%)
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia (G3/4: 0.3%); Mialgia (G3/4: 0.3%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos generales y del lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3.9%); Retención de fluidos (grave: 0.6%)	
--	--	--

Lista de reacciones adversas de la terapia adyuvante con Docetaxel 75mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316) y nódulos-negativos (GEICAM 9805).

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2.4%); Infección neutropénica. (G3/4: 2.6%).		
Trastornos de la sangre y 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 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 visuales	Conjuntivitis (G3/4: <0.1%)	Incremento en lágrimas (G3/4: <0.1%)	
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 0.2%)	
Trastornos vasculares	Rubores (G3/4: 0.5%)	Hipotensión (G3/4: 0%) Flebitis (G3/4: 0%)	Linfoedema (G3/4: 0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náusea (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 6%); Vómitos (G3/4: 4.2%); Diarrea (G3/4: 3.4%); Estreñimiento (G3/4: 0.5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0.4%)	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia (persistente < 3%); Trastornos de la piel (G3/4: 0.6%); Trastornos en las uñas (G3/4: 0.4%)		
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (G3/4: 0.7%); Artralgia (G3/4: 0.2%)		
Trastornos reproductivos y de mama	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Astenia (G3/4: 10%); Pirexia (G3/4: NA); Edema periférico (G3/4: 0.2%)		
Investigaciones		Aumento de peso (G3/4: 0%); Disminución de peso (G3/4: 0.2%)	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para la terapia adyuvante con Docetaxel 75 mg/m² en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con nódulos-positivos (TAX 316) y con nódulos negativos (GEICAM 9805)

Trastornos del sistema nervioso.

En el estudio TAX316, la neuropatía sensorial periférica comenzó durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el grupo de TAC y 15 pacientes (2%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 8 años), se observó una neuropatía sensorial periférica en curso en 10 pacientes (1,3%) en el grupo de TAC, y en 2 pacientes (0,3%) en el grupo de FAC .

En el estudio GEICAM 9805, la neuropatía sensorial periférica que comenzó durante el período de tratamiento persistió en el período de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el grupo de TAC y 4 pacientes (0,8%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana del tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó una neuropatía sensorial periférica en curso en 3 pacientes (0,6%) en el grupo de TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el grupo FAC.

Trastornos cardiacos

En el estudio TAX316, 26 pacientes (3,5 %) en el grupo TAC y en 17 pacientes (2,3%) en el grupo FAC experimentaron insuficiencia cardiaca congestiva. Todos los pacientes a excepción de un paciente en cada grupo fueron diagnosticados de ICC después de más de 30 días tras el tratamiento. Dos pacientes en el grupo TAC y 4 pacientes en el grupo FAC fallecieron a causa de la insuficiencia cardiaca.

En el estudio GEICAM9805, 3 pacientes (0,6%) en grupo TAC y 3 pacientes (0,6%) en FAC desarrollaron fallo cardiaco congestivo durante el periodo de seguimiento. Al final del período de seguimiento (la mediana del tiempo de seguimiento real de 10 años y 5 meses), ningún

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

paciente tuvo ICC en el grupo de TAC y 1 paciente en el grupo de FAC murió debido a una miocardiopatía dilatada, y se observó que la ICC está en curso en 1 paciente (0,2%) en FAC.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En el estudio TAX316, se observó que la alopecia continuaba en el tiempo de seguimiento tras la finalización de la quimioterapia se notificó en 687 de 744 pacientes en TAC (92,3%) y en 645 de 736 pacientes FAC (87,6%).

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

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En TAX316, la amenorrea que comenzó durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después del final de la quimioterapia se informó en 202 de 744 pacientes con TAC (27.2%) y 125 de 736 pacientes con FAC (17.0%). Se observó que la amenorrea estaba en curso al final del período de seguimiento (tiempo promedio de seguimiento de 8 años) en 121 de 744 pacientes con TAC (16.3%) y 86 pacientes con FAC (11.7%).

En el estudio GEICAM 9805, se observó que la amenorrea que comenzó durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento continúa en 18 pacientes (3,4%) en el brazo de TAC y 5 pacientes (1,0%) en el brazo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), se observó que la amenorrea estaba en curso en 7 pacientes (1.3%) en el brazo de TAC, y en 4 pacientes (0.8%) en el brazo de FAC .

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

En el estudio TAX316, el edema periférico que comenzó durante el período de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento después de que se observó el final de la quimioterapia en 119 de 744 pacientes con TAC (16.0%) y 23 de 736 pacientes con FAC (3.1%). Al final del período de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se estaba produciendo edema periférico en 19 pacientes con TAC (2,6%) y 4 pacientes con FAC (0,5%).

En el estudio TAX316, el linfedema que comenzó durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después del final de la quimioterapia se informó en 11 de 744 pacientes con TAC (1,5%) y 1 de 736 pacientes con FAC (0,1%). Al final del período de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que el linfedema

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

estaba en curso en 6 pacientes con TAC (0,8%) y 1 paciente con FAC (0,1%). En el estudio TAX316, la astenia que comenzó durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento después del final de la quimioterapia se informó en 236 de 744 pacientes con TAC (31,7%) y 180 de 736 pacientes con FAC (24,5%). Al final del período de seguimiento (mediana real del tiempo de seguimiento de 8 años), se observó que la astenia estaba en curso en 29 pacientes con TAC (3.9%) y 16 pacientes con FAC (2.2%)

En el estudio GEICAM 9805, el edema periférico que comenzó durante el período de tratamiento persistió en el período de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el grupo de TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (tiempo de seguimiento promedio de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0%) en el grupo de TAC tuvo edema periférico y se observó que estaba en curso en 1 paciente (0.2%) en FAC.

El linfedema que comenzó durante el período de tratamiento persistió en el período de seguimiento en 5 pacientes (0,9%) en TAC y 2 pacientes (0,4%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento, se observó que el linfedema estaba en curso en 4 pacientes (0,8%) en el grupo de TAC, y en 1 paciente (0,2%) en el grupo de FAC.

Se observó que la astenia que comenzó durante el período de tratamiento y persistió en el período de seguimiento estaba en curso en 12 pacientes (2,3%) en el grupo de TAC y 4 pacientes (0,8%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento, se observó que la astenia estaba en curso en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de TAC, y en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de FAC.

Leucemia aguda/ síndrome mielodisplásico

Después de 10 años de seguimiento en el estudio TAX316, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 pacientes con TAC (0,4%) y en 1 de 736 pacientes con FAC (0,1%). Un paciente con TAC (0,1%) y 1 paciente con FAC (0,1%) murieron debido a la AML durante el período de seguimiento (tiempo de seguimiento promedio de 8 años). El síndrome mielodisplásico se informó en 2 de 744 pacientes con TAC (0,3%) y en 1 de 736 pacientes con FAC (0,1%). Después de 10 años de seguimiento en el estudio GEICAM 9805, se produjo leucemia aguda en 1 de 532 pacientes (0,2%) en el grupo de TAC. No se reportaron casos en pacientes en grupo FAC. Ningún paciente fue diagnosticado con síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.

Complicaciones neutropénicas

La tabla siguiente muestra la incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril y neutropenia infecciosa disminuyó en aquellos pacientes que recibieron tratamiento primario profiláctico G-CSF, después fue obligatorio en los pacientes del grupo TAC en el estudio GEICAM 9805⁴.

Complicaciones neutropénicas en pacientes en tratamiento TAC con o sin tratamiento profiláctico G-CSF (GEICAM 9805)

	Sin profilaxis primaria con G-CSF (n = 111) n (%)	Con profilaxis primaria con G-CSF (n = 421) n (%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Neutropenia (Grado 4)	104 (93,7)	135 (32,1)
Neutropenia febril	28 (25,2)	23 (5,5)
Infección neutropénica	14 (12,6)	21 (5,0)
Infección neutropénica (Grado 3-4)	2 (1,8)	5 (1,2)

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica Infección (G3/4: 11.7%)	
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia (G3/4: 20.9%); Neutropenia (G3/4: 83.2%); Trombocitopenia (G3/4: 8.8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (G3/4: 1.7%)	
Trastornos del metabolismo y 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 de la visión		Incremento en lagrimeo (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y laberinto		Alteración en la audición (G3/4: 0%)
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 1.0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3/4: 19.7%); Náusea (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 tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4.0%)	Eritema con prurito (G3/4: 0.7%); Trastornos en las uñas (G3/4: 0.7%); Exfoliación en la piel (G3/4: 0%)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Letargo (G3/4: 19.0%); Fiebre (G3/4: 2.3%); retención de fluidos (grave/potencialmente mortal: 1%)	

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La neutropenia febril y la infección neutropénica aparecieron, respectivamente, en el 17,2% y

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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

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

Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX323)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 6.3%); Infección neutropénica		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor por el cáncer (G3/4: 0.6%)	
Trastornos de la sangre y 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 nutrición	Anorexia (G3/4: 0.6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia; Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0.6%)	Mareos	
Trastornos de la visión		Incremento de lagrimeo; Conjuntivitis	
Trastornos del oído y laberinto		Deterioro de audición	
Trastornos cardiacos		Isquemia miocárdica (G3/4:1.7%)	Arritmia (G3/4: 0.6%)
Trastornos vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0.6%)	
Trastornos gastrointestinales	Náusea (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%)	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10.9%)	Eritema con prurito; Piel seca; Exfoliación de la piel (G3/4: 0.6%)	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia (G3/4: 0.6%)	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Letargo (G3/4: 3.4%); Pirexia (G3/4: 0.6%); Retención de fluidos; Edema		
Investigaciones		Aumento de peso	

Terapia de inducción seguida de radioterapia (TAX324)

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Reacciones adversas muy frecuentes	Reacciones adversas frecuentes	Reacciones adversas poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3.6%)	Infección neutropénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Dolor por el cáncer (G3/4: 1.2%)	
Trastornos de la sangre y 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 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 de la visión		Incremento en lagrimeo	Conjuntivitis
Trastornos del oído y laberinto	Alteración en la audición (G3/4: 1.2%)		
Trastornos cardiacos		Arritmia (G3/4: 2.0%)	Isquemia al miocardio
Trastornos vasculares			Trastorno venoso

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**DOCETAXEL 80 mg/ 8ml****DOCETAXEL 20 mg/ 2ml**

Trastornos gastrointestinales	Náusea (G3/4: 13.9%); Estomatitis (G3/4: 20.7%); Vómitos (G3/4: 8.4%); Diarrea (G3/4: 6.8%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12.0%); Estreñimiento (G3/4: 0.4%)	Dispepsia (G3/4: 0.8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1.2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0.4%)	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4.0%); Eritema con prurito	Piel seca, descamación	
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia (G3/4: 0.4%)	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Letargo (G3/4: 4.0%); Pirexia (G3/4: 3.6%); Retención de fluidos (G3/4: 1.2%); Edema (G3/4: 1.2%)		
Investigaciones	Disminución de peso		Aumento de peso

Experiencia post-comercializaciónNeoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Se han notificado casos raros de leucemia mieloide y síndrome mielodisplásico asociado con Docetaxel cuando se usa en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y/o radioterapia.

Las segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia no conocida), incluido el linfoma no Hodgkin, se han informado en asociación con docetaxel cuando se usan en combinación con otros tratamientos contra el cáncer que se sabe están asociados con segundas neoplasias malignas primarias. Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (frecuencia poco frecuente) en estudios clínicos fundamentales en cáncer de mama con régimen TAC.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado algunos casos de shock anafiláctico, en algunos casos con desenlace fatal.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia desconocida) con docetaxel en pacientes que previamente experimentaron reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel.

Trastornos del sistema nervioso

Se han observado casos raros de convulsiones o de pérdida transitoria de conocimiento con la

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

administración de Docetaxel. Estas reacciones aparecen algunas veces durante la perfusión del medicamento.

Trastornos oculares

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

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardiacos

Se han notificado algunos casos de infarto de miocardio.

Se ha informado arritmia ventricular, incluida la taquicardia ventricular (frecuencia no conocida), a veces mortal, en pacientes tratados con docetaxel en regímenes combinados que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y / o ciclofosfamida.

Trastornos vasculares

Se han notificado, raramente, casos de tromboembolismo venoso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos raros de enterocolitis, que incluyen colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica, con un posible desenlace fatal (frecuencia desconocida).

Se han notificado casos raros de deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales, como enterocolitis y perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos raros de íleo y obstrucción intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado casos muy raros de hepatitis, en algunos casos con desenlace fatal, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas pre-existentes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

escleroderma, generalmente precedidas por linfedema periférico. Se han notificado casos de alopecia persistente.

Trastornos renales y urinarios

Se ha notificado insuficiencia renal y fallo renal. En el 20 % de los casos no había factores de riesgo para fallo agudo renal tales como administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos y alteraciones gastrointestinales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

La reacción de recuerdo del sitio de inyección (recurrencia de la reacción de la piel en un sitio de extravasación previa luego de la administración de docetaxel en un sitio diferente) se observó en el sitio de extravasación previa (frecuencia desconocida).

La retención de líquidos no se ha acompañado de episodios agudos de oliguria o hipotensión. Raramente se han reportado deshidratación y edema pulmonar.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Se han reportado casos de desequilibrio electrolítico. Se han reportado casos de hiponatremia, en su mayoría asociados con deshidratación, vómitos y neumonía. Se observaron hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente en asociación con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral, potencialmente mortal (frecuencia no conocida).

Trastorno musculoesquelético

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 reporte.

4.9 Sobredosis

Se han notificado pocos casos de sobredosis. No existe antídoto conocido para la sobredosis con Docetaxel. En caso de sobredosis, el paciente deberá ingresar en una unidad especializada y las funciones vitales serán monitorizadas muy estrictamente. En caso de sobredosis, se espera un empeoramiento de las reacciones adversas. Las complicaciones más precoces e importantes de la sobredosis 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 sobredosis. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, alcaloides vegetales y otros productos naturales, Taxanos; código ATC: L01CD02

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia y seguridad clínica

Cáncer de mama

Docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: terapia adyuvante

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

Los datos de un ensayo multicéntrico aleatorizado abierto apoyan el uso de Docetaxel como coadyuvante para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama operable de nódulos positivos y KPS $\geq 80\%$, entre los 18 y los 70 años de edad. Después de la estratificación según el número de nódulos linfáticos positivos (1-3, 4+), se aleatorizaron 1491 pacientes para recibir bien Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia complicada (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 llevaron a cabo dos análisis intermedios y un análisis final. El primer análisis intermedio se planificó 3 años después de superar la mitad del

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

reclutamiento del estudio. El segundo análisis intermedio se realizó después de haber registrado 400 casos de SLE en general, lo que llevó a una mediana de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todas las pacientes hubieron alcanzado los 10 años de visitas de seguimiento (a menos que tuvieran un evento SLE o se hubieran perdido durante el seguimiento antes). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia general (SG) fue la variable secundaria de eficacia.

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

En general, los resultados del estudio demostraron una relación beneficio/riesgo positiva para TAC comparado con FAC.

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

Subgrupo de pacientes	Número de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad			Supervivencia general		
		Cociente de riesgo *	IC 95%	p =	Cociente de riesgo *	IC 95%	p =
N° de nódulos positivos							
General	745	0.80	0.68-0.93	0.0043	0.74	0.61-0.90	0.0020
1-3	467	0.72	0.58-0.91	0.0047	0.62	0.46-0.82	0.0008
4+	278	0.87	0.70-1.09	0.2290	0.87	0.67-1.12	0.2746

*un cociente de riesgo menor que 1 indica que TAC está asociado a una mayor supervivencia sin 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 randomizado apoyan el uso de Docetaxel para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar candidatos de recibir quimioterapia. Se randomizaron 1060 pacientes para recibir Docetaxel 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC con 539 pacientes), o 50 mg/m² de doxorubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC con 521 pacientes), como tratamiento adyuvante en pacientes de cáncer de mama operable sin afectación ganglionar

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

con alto riesgo de recaída según el criterio St.Gallen 1998 (tamaño del tumor >2 cm y/o ER y PR negativo y/o elevado grado histológico/nuclear (grado 2 a 3) y/o <35 años de edad). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se administraron por vía intravenosa en el día 1 cada 3 semanas. Después de haber randomizado 230 pacientes, la administración de G-CSF en profilaxis primaria fue obligatoria en el grupo TAC. La incidencia de neutropenia en Grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en pacientes que recibieron G-CSF en profilaxis primaria (ver sección 4.8). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+, recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día durante 5 años como máximo. La radioterapia adyuvante se administró de acuerdo a la normativa vigente en las instituciones participantes sobre el 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y el 51,2% de los pacientes que recibieron FAC.

Se llevaron a cabo un análisis primario y uno actualizado. El análisis primario se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento superior a 5 años (La duración de la mediana del seguimiento fue de 77 meses). El análisis actualizado se llevó a cabo cuando todos los pacientes alcanzaron 10 años de visitas de seguimiento (tiempo medio de seguimiento de 10 años y 5 meses) (a menos que tengan una reacción DFS o el seguimiento fuese perdido previamente). La supervivencia libre de enfermedad (DFS) fue el primer criterio de eficacia y la supervivencia global (OS) fue el segundo criterio de eficacia.

En la mediana de seguimiento de 77 meses, se demostró una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor en el grupo TAC frente al grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% en el riesgo de recaída, comparado con los tratados con FAC (cociente de riesgo=0,68; IC 95% (0,49-0,93), p=0,01). En la mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses, los pacientes tratados con TAC tuvieron un 16,5 de reducción en el riesgo de relapso comparado con los relacionados con FAC (ratio de riesgo= 0,84, IC 95% (0,65-1,08), p=0,1646) los datos DFS no fueron estadísticamente significativos pero están asociados con una tendencia positiva a favor de TAC.

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

En la mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses, los pacientes del grupo TAC tuvieron un 9 % de reducción en el riesgo de muerte comparado con los pacientes tratados en el grupo FAC (ratio de riesgo: 0,91; IC 95% (0,63-1,32)).

La tasa de supervivencia fue del 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 balance beneficio riesgo positivo para TAC comparado con FAC permanece sin cambios.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Los subgrupos de pacientes tratados con TAC de acuerdo a los principales factores de pronóstico prospectivamente definidos fueron analizados en el análisis primario (mediana de seguimiento de 77 meses) (véase la tabla siguiente) :

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

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

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

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

	TAC	FAC	Cociente riesgo (TAC/FAC)	
Subgrupos	(n=539)	(n=521)	(IC 95%)	Valor p
Cumpliendo indicación relativa para quimioterapia				
No	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Sí	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072
----	-------------------	-------------------	----------------------	--------

TAC = Docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida

FAC = 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida

IC = intervalo de confianza;

ER = receptor de estrógenos

PR = receptor de progesterona

ER/PR-negativo o Grado 3 o tamaño de 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 comparó Docetaxel con doxorubicina (75 mg/m² cada 3 semanas), en los pacientes en los que fracasó el tratamiento con agentes alquilantes. Sin afectar al tiempo de supervivencia total (Docetaxel 15 meses frente a doxorubicina 14 meses, p = 0,38) ni al tiempo hasta la progresión (Docetaxel 27 semanas frente a doxorubicina 23 semanas, p = 0,54), Docetaxel incrementó la tasa de respuesta (52% frente a 37%, p = 0,01) y redujo el tiempo de respuesta (12 semanas frente a 23 semanas, p = 0,007). Tres pacientes tratados con Docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a la retención de líquidos, mientras 15 pacientes tratados con doxorubicina (9%) lo interrumpieron debido a la toxicidad cardíaca (tres insuficiencias cardíacas congestivas mortales).

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/ m² de Docetaxel (T) seguido de 75 mg/ m² de cisplatino (P), seguido de 750 mg/ m² de 5-fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima (≥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/ m² de cisplatino (P), seguido de 1000 mg/ m² de 5-fluorouracilo (F) al día, durante 5 días. Este tratamiento se administró en 4 ciclos cada 3 semanas en caso de observar al menos una respuesta mínima (≥

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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 local-regional se administró bien con un fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y 74 Gy para los hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los pacientes del 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. El criterio de valoración primario del estudio, la supervivencia 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 supervivencia global fue también significativamente mayor a favor del grupo TPF frente al grupo PF (mediana de OS: 18,6 frente a 14,5 meses, respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 28%, con una $p = 0,0128$. Los resultados de eficacia se presentan en la tabla a continuación:

Eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC no operable y localmente avanzado (Análisis de intención de tratamiento)

Criterio de valoración	Docetaxel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Mediana supervivencia libre progresión (meses) (IC 95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Cociente riesgo ajustado (IC 95%)	0,70 (0,55-0,89)	
*valor p	0,0042	
Mediana supervivencia (meses) (IC 95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,5 (11,6-18,7)
Cociente riesgo (IC 95%)	0,72 (0,56-0,93)	
valor p**	0,0128	
Mejore respuesta general a quimioterapia (%)	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
(IC 95%)	0,006	
valor p ***		
Mejore respuesta general a tratamiento de estudio [quimioterapia +/- radioterapia]	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
DOCETAXEL 80 mg/ 8ml
DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

(%) (IC 95%) valor p***	0,006	
Mediana duración respuesta a quimioterapia + radioterapia (meses) (IC 95%)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11,7 (10,2-17,4)
Cociente riesgo (IC 95%) valor p**	0.72 (0.52-0.99) 0.0457	

A Cociente riesgo de menos de 1 favorece a Docetaxel + cisplatino + 5-FU

*Modelo de Cox (ajuste para lugar primario del tumor, T y etapas clínicas y PSWHO)

**Prueba rango logarítmico

*** Prueba Chi-cuadrado

Parámetros de calidad de vida

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

Parámetros de beneficio clínico

En las subescalas de estado funcional de cabeza y cuello (PSS-HN), diseñadas para medir la comprensión del habla, habilidad para comer en público y normalidad en la dieta, el resultado fue significativamente a favor de TPF frente a PF. La mediana del tiempo hasta el primer deterioro del estado funcional de la OMS fue significativamente mayor en el 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 quimio radioterapia (TAX 324)

La seguridad y eficacia de Docetaxel en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) localmente avanzado, 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 o 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. La población del estudio estaba constituida por pacientes con tumor técnicamente no operable, pacientes con baja probabilidad de curación mediante cirugía o pacientes cuyo objetivo era conservar los órganos. La evaluación de la eficacia y seguridad va dirigida únicamente a las variables de supervivencia y no estaba dirigido formalmente al éxito en la conservación de órganos. Los pacientes del grupo con Docetaxel recibieron 75 mg/ m² de Docetaxel (T) por perfusión intravenosa el día 1, seguido de 100 mg/ m² de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/ m² de 5- fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimio radioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT). Los pacientes del grupo comparador recibieron 100 mg/ m² de cisplatino (P), administrado en perfusión entre 30 minutos y 3 horas, en el día 1, seguido de 1000 mg/ m² de 5- fluorouracilo (F) al día, administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no presentaron progresión de la enfermedad recibieron quimio radioterapia (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 megaltaico, 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 supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (prueba rango logarítmico, $p = 0,0058$) 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; prueba rango logarítmico $p = 0,004$. 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)

Criterio de valoración	Docetaxel + Cis + 5-FU	Cis + 5-FU
Mediana supervivencia general (meses)	70,6	30,1
(IC 95%) Cociente riesgo:	(49,0-NA)	(20,9-51,5)
(IC 95%)	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Mediana PFS (meses)	35,5	13,1
(IC 95%) Cociente riesgo: (IC 95%)	(19,3-NA)	(10,6 - 20,2)
**valor p	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Mejor respuesta general (CR + PR) a quimioterapia (%) (IC 95%)	71,8 (65,8-77,2)	64,2 (57,9-70,2)
***valor p	0,070	
Mejor respuesta general (CR + PR) a tratamiento de estudio [quimioterapia +/-	76,5 (70,8-81,5)	71,5 (65,5-77,1)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

quimio radioterapia] (%) (IC 95%)	0,209
-----------------------------------	-------

A Cociente riesgo de menos de 1 favorece a Docetaxel + cisplatino + fluorouracilo

*prueba de rango logarítmico no ajustada

** prueba de rango logarítmico no ajustada, no ajustada para comparaciones múltiples

***Prueba Chi cuadrado, no ajustada para comparaciones múltiples

NA-no aplicable

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de Docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer después de la administración de 20-115 mg/m² en estudios de fase I. El perfil cinético del Docetaxel es dosis independiente y consistente con un modelo farmacocinético de tri-compartimental con vida medias de los α , β y γ fases de 4 min, 36 min y 11,1 h, respectivamente. La última fase se debe, en parte, a la salida relativamente lenta de Docetaxel desde el compartimento periférico.

Distribución

Tras la administración de una dosis de 100 mg/ m² en perfusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3,7 microgramos/ml con una correspondiente AUC de 4,6 microgramos/ml. Los valores medios para el aclaramiento corporal total y estado estacionario del volumen de distribución fueron de 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación interindividual en el aclaramiento corporal total fue de aproximadamente 50%. Docetaxel se une a las proteínas plasmáticas más de 95%.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Edad y sexo

La farmacocinética de Docetaxel no se alteró por la edad o el sexo del paciente.

Insuficiencia hepática

En un pequeño número de pacientes (n = 23) cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (GOT y GPT \geq 1,5 veces el límite superior del rango

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

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

Terapia de combinación

Doxorubicina

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

Capecitabina

Según datos disponibles, no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de Docetaxel (Cmax y AUC) 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 no presentó ninguna influencia sobre la farmacocinética de cada medicamento por separado.

Prednisona y dexametasona

Prednisona

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

5.3 Datos de seguridad preclínicos

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 el testículo, observados sobre roedores, sugieren que Docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes:

Ácido cítrico anhidro
Macrogol 300
Polisorbato 80
Etanol

6.2 Incompatibilidades

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Este producto farmacológico no debe ser mezclado con otros productos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

Revise el envase

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Revise el envase

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Vial de vidrio transparente de Clase I, con un tapón expulsor de goma y cápsula de aluminio, con o sin precinto de plástico protector (Onco-Safe).

Tamaños de envase: 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otra manipulación

Docetaxel solución para perfusión es una solución sobresaturada y por lo tanto puede cristalizar/precipitar con el tiempo. La solución para perfusión preparada utilizando Docetaxel concentrado para solución para perfusión, se debe inspeccionar visualmente y de forma meticulosa para observar si hubiera una posible precipitación antes de su uso. Se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o si pareciera existir precipitación.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

Inspección antes del uso

Docetaxel concentrado para solución para perfusión debe inspeccionarse antes del uso para observar si tiene partículas y decoloración antes de la dilución, Se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o si pareciera existir precipitación.

Preparación de la solución para perfusión

El concentrado se debe diluir antes del uso.

Las soluciones para perfusión se tienen que preparar con cloruro sódico al 0,9% o con glucosa al 5% y se administran en perfusión intravenosa.

Si se almacenan refrigerados, se debe permitir que los viales que se necesiten de Docetaxel concentrado para solución para perfusión, permanezcan fuera de la nevera a una temperatura inferior a 25°C hasta que la solución haya alcanzado la temperatura ambiente.

El volumen necesario se puede extraer directamente del vial.

Puede ser necesaria la utilización de más de un vial para obtener la dosis necesaria para el paciente. Según la dosis que necesite el paciente, expresada en mg, extraer de forma aséptica el correspondiente volumen que contenga 10 mg/ml de Docetaxel del número de viales adecuado, utilizando una jeringa graduada provista de aguja. Por ejemplo, para una dosis de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

140 mg de Docetaxel serían necesarios 14 ml de concentrado para solución para perfusión de Docetaxel.

El volumen necesario de Docetaxel concentrado para solución para perfusión debe ser inyectado en una única inyección (una sola vez) en una bolsa o botella de perfusión de 250 ml que contenga solución de glucosa al 5% o solución de cloruro sódico al 0,9% para perfusión.

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

Mezclar manualmente la bolsa o la botella de perfusión efectuando un suave movimiento de inversión y rotación controlada evitando la formación de espuma. Se debe evitar la agitación vigorosa durante la preparación, el transporte y la administración al paciente.

La solución para perfusión preparada de Docetaxel es estable durante un periodo de 4 horas y debe ser administrada dentro de esas 4 horas, teniendo en cuenta el almacenaje y 1 hora de perfusión al paciente. La solución para perfusión se debe administrar de forma aséptica a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

La solución para perfusión preparada utilizando Docetaxel concentrado para solución para perfusión, se debe inspeccionar visualmente y de forma meticulosa para observar la posible precipitación antes de su uso. Se debe desechar la solución para perfusión si no es transparente o pareciera existir precipitación.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente.

No se recomienda el contacto del concentrado Docetaxel con equipo u utensilios de PVC plastificado utilizados para preparar las soluciones para perfusión. Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), que pueden filtrarse de los equipos o bolsas de perfusión de PVC, la dilución para perfusión final de Docetaxel se debe almacenar en frascos o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de equipos de administración revestidos con polietileno.

Para minimizar la potencial precipitación de la solución para perfusión, se recomienda el uso de bolsas de perfusión. No se recomienda usar frascos de cristal.

pH y osmolaridad de la solución reconstituida

0,3 mg/ml en glucosa al 5%: pH \approx 3,6; 517 mOsm/kg

0,74 mg/ml en NaCl al 0,9%: pH \approx 3,3 – 3,6; 849 mOsm/kg

Directrices para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:

Las preparaciones citotóxicas no deben ser manipuladas por mujeres embarazadas. Sólo personal especializado debe diluir el medicamento, que se debe realizar en un área reservada para este fin. La superficie de trabajo debe cubrirse con plástico desechable y papel absorbente.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

DOCETAXEL 80 mg/ 8ml

DOCETAXEL 20 mg/ 2ml

Se debe llevar ropa, mascarilla y guantes de protección adecuados. Se debe tomar medidas de precaución para evitar que el medicamento entre de forma accidental en contacto con la piel y mucosas; el área afectada debe lavarse minuciosamente con agua y jabón. Si accidentalmente el producto entra en contacto con los ojos, debe lavárselos inmediatamente con abundante cantidad de agua.

Utilizar accesorios Luer-lock para todos los equipos y jeringas. Se recomiendan agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Esto último también puede reducirse mediante el uso de una aguja de ventilación.

Se debe desechar cualquier contenido no utilizado. Se debe tener precaución y cuidado adecuados en la eliminación de los dispositivos utilizados para diluir Docetaxel. Cualquier porción de producto sin utilizar o materiales contaminados se deben depositar en una bolsa de residuos de alto riesgo. Los objetos punzantes (agujas, jeringas, viales, etc.) se deben depositar en un contenedor rígido adecuado. El personal encargado de recoger y eliminar estos desechos debe ser consciente del riesgo que conllevan. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con los procedimientos estándar aplicables a los agentes citotóxicos.

El medicamento se presenta en viales multidosis, ver sección 6.3.

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

Administración

Docetaxel es solo para administración por vía intravenosa.

Mantenga fuera del alcance de los niños

Para mayor información dirigirse al área médica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com

Aprobado por Resolución Exenta RW N° 30315 de 4 de diciembre 2020