Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7378

BUENOS AIRES, 28 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-017380-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto TAXOTERE 20 mg/1 ml - 80 mg/4 ml / DOCETAXEL (COMO DOCETAXEL TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 20 mg/1 ml; 80 mg/4 ml; autorizado por el Certificado N° 45.014.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 196 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

DISPOSICIÓN Nº 7378

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 71 a 72, 74 a 75 y 77 a 78 y los prospectos de fojas 80 a 116, 118 a 154 y 156 a 192, desglosando de fojas 71 a 72 y 80 a 116, para la Especialidad Medicinal denominada TAXOTERE 20 mg/1 ml – 80 mg/4 ml / DOCETAXEL (COMO DOCETAXEL TRIHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE CONCENTRADA PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA 20 mg/1 ml – 80 mg/4 ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.014, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

DISPOSICIÓN N° 7378

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-017380-11-3

DISPOSICIÓN Nº 7378

js

sanofi aventis

7378

PROYECTO DE RÓTULO

TAXOTERE® 20mg/1ml
DOCETAXEL (COMO DOCETAXEL TRIHIDRATO)
Solución inyectable concentrada para infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **Industria Inglesa**

Contenido: 1 frasco ampolla con 1 ml

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla con 1 ml de concentrado (solución de amarillo pálido a amarillo amarronado) contiene:
Docetaxel, trihidrato 21,34 equivalente a docetaxel anhidro 20 mg
Excipientes: polisorbato 80: 0,54 g; etanol (anhidro) 0,395 g
NO USAR SI EL FRASCO DE VIDRIO TRANSPARENTE CON UN SELLADO COLOR VERDE Y TAPA VERDE TIPO FLIP-OFF NO ESTÁ INTACTO.

Conservar los frascos entre +2 y +25 °C y al protegido de la luz.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Posología: léase prospecto adjunto.

Lote:
Vto:

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Aventis Pharma Dageham, Rainham Road South, Dagenham, Essex Rm 10 7XS, Reino Unido.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732 5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 45.014.
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica [illegible]
Farmacéutica [illegible]
Directora Técnica

sanofi aventis

7378 72

PROYECTO DE RÓTULO

TAXOTERE® 80mg/4ml
DOCETAXEL (COMO DOCETAXEL TRIHIDRATO)
Solución inyectable concentrada para infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **Industria Inglesa**

Contenido: 1 frasco ampolla con 4 ml

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla con 4 ml de concentrado (solución de amarillo pálido a amarillo amarronado) contiene:
Docetaxel, trihidrato 85,36 mg equivalente a docetaxel anhidro 80 mg
Excipientes: polisorbato 80: 2,16 g; etanol (anhidro) 1,58 g
NO USAR SI EL FRASCO DE VIDRIO TRANSPARENTE CON UN SELLADO MAGENTA Y TAPA MAGENTA TIPO FLIP-OFF NO ESTÁ INTACTO.

Conservar los frascos entre +2 y +25 °C y al protegido de la luz.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Posología: léase prospecto adjunto.

Lote:
Vto:

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Aventis Pharma Dageham, Rainham Road South, Dagenham, Essex Rm 10 7XS, Reino Unido.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550; La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732 5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 45.014.
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica A. Aguilar
Farmacéutica M.N. 13.956
Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO

TAXOTERE® 20mg/1ml - 80mg/4ml
DOCETAXEL (COMO DOCETAXEL TRIHIDRATO)
Solución inyectable concentrada para infusión intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **Industria Inglesa**

COMPOSICIÓN
TAXOTERE® 20: Cada frasco ampolla con 1 ml de concentrado (solución de amarillo pálido a amarillo amarronado) contiene:
Docetaxel, trihidrato 21,34 mg equivalente a docetaxel anhidro 20 mg
Excipientes: polisorbato 80 0,54 g; etanol (anhidro) 0,395 g
NO USAR SI EL FRASCO DE VIDRIO TRANSPARENTE CON UN SELLADO COLOR VERDE Y TAPA VERDE TIPO FLIP-OFF NO ESTÁ INTACTO.

TAXOTERE® 80: Cada frasco ampolla con 4 ml de concentrado (solución de amarillo pálido a amarillo amarronado) contiene:
Docetaxel, trihidrato 85,36 mg equivalente a docetaxel anhidro 80 mg
Excipientes: polisorbato 80 2,16 g; etanol (anhidro) 1,58 g
NO USAR SI EL FRASCO DE VIDRIO TRANSPARENTE CON UN SELLADO MAGENTA Y TAPA MAGENTA TIPO FLIP-OFF NO ESTÁ INTACTO.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico (Taxano).
Código ATC: L01CD02

INDICACIONES
CÁNCER DE MAMA
Tratamiento adyuvante para cáncer de mama
TAXOTERE® 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 más factores de riesgo elevados) (véase: *"Farmacodinamia"*).

Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por TAXOTERE® en combinación con trastuzumab (AC-TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama pasible de tratamiento quirúrgico cuyos tumores sobreexpresan HER2.
TAXOTERE® en combinación con trastuzumab, y carboplatino (TCH) está indicado para el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2.
Cáncer de mama metastásico
- TAXOTERE® en combinación con doxorubicina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que no recibieron previamente terapia citotóxica para esta enfermedad.
- TAXOTERE® en combinación con trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- TAXOTERE® 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.
- TAXOTERE® 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 antraciclina.

CÁNCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica
Directora Técnica

- TAXOTERE® en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico no resecable, en los pacientes que no recibieron previamente quimioterapia para esta enfermedad. TAXOTERE® en combinación con carboplatino representa una opción de tratamiento para la terapia a base de cisplatino (véase *"Sobredosis"* y *"Farmacodinamia"*).
- TAXOTERE® 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.

CÁNCER DE OVARIO

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

CÁNCER DE PRÓSTATA

TAXOTERE® 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

TAXOTERE® 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.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

Docetaxel actúa estimulando el ensamble de tubulina en los microtúbulos estables e inhibiendo su despolimerización, lo cual lleva a una marcada disminución de la tubulina libre. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos.

Se ha demostrado *in vitro* que docetaxel altera la red microtubular de las células, lo cual es fundamental para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.

Docetaxel mostró ser citotóxico *in vitro* frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién extraídas en ensayos de clonación.

Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares con un prolongado tiempo de permanencia celular.

Docetaxel mostró ser activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que sobreexpresan la p-glucoproteína 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 frente a injertos tumorales murinos y humanos.

Eficacia clínica/estudios clínicos

CÁNCER DE MAMA

a) Tratamiento complementario para cáncer de mama

TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

- Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos (TAX316)

Los datos de un estudio abierto randomizado multicéntrico avalan el uso de TAXOTERE® para el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos y KPS≥80%. Después de la estratificación de acuerdo con el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 4+), 1491 pacientes fueron randomizados para recibir ya sea 75mg/m² de TAXOTERE® administrados 1 hora después de administrar 50mg/m² de doxorubicina y 500mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), o 50mg/m² de doxorubicina seguidos por fluorouracilo 500mg/m² y 500mg/m² de ciclosfosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. TAXOTERE® se administró como infusión de 1 hora, todos los otros fármacos se administraron como bolo I.V. el día 1. Se administró G-CSF como profilaxis secundaria a los pacientes que presentaron neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógeno y/o progesterona positivos recibieron 20mg de tamoxifeno diariamente hasta un período de 5 años. Se prescribió radioterapia complementaria de acuerdo

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 13556
Apoderada

con los lineamientos vigentes de la institución participante 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 provisionales y un análisis final. El primer análisis provisional fue planeado 3 años después de la fecha en que se llevó a cabo la mitad del enrolamiento del estudio. El segundo análisis provisional se llevó a cabo después de que se han registrado 400 eventos SLE (sobrevida libre de enfermedad), que condujo a una media de seguimiento de 55 meses. El análisis final se realizó cuando todos los pacientes habían alcanzado sus 10 años de seguimiento (a menos que tuvieran un evento SLE o se perdieran antes del seguimiento). La sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la sobrevida global (SG) fue la variable secundaria de eficacia.

Un análisis final se realizó con una media actual de seguimiento de 96 meses. Fue demostrada una sobrevida libre de enfermedad significativamente mayor para el grupo tratado con TAC comparado con el grupo tratado con FAC. La incidencia de recaídas a los 10 años fue reducida en pacientes que recibieron TAC comparado con aquellos que recibieron FAC (39% versus 45% respectivamente) es decir, una disminución absoluta del riesgo del 6% (p=0,0043).

La sobrevida global a los 10 años también fue significativamente mayor con TAC comparado con FAC (76% versus 68%, respectivamente) es decir una reducción absoluta del riesgo de muerte del 7% (p=0,002). Como el beneficio observado en pacientes con 4 o más nódulos no fue estadísticamente significativo en SLE o SG, la relación positiva beneficio/riesgo para TAC en pacientes con 4 o más nódulos, no quedó plenamente demostrada en el análisis final.

En general, los resultados del estudio demuestran una relación positiva beneficio/riesgo para TAC comparado con FAC. El régimen TAC demostró una mejoría estadísticamente significativa sobre el régimen con FAC para la variable principal de eficacia de SLE así como para la variable secundaria de SG en la población ITT. El mayor beneficio de TAC sobre FAC aplica independientemente del nódulo o del estado del receptor hormonal.

El efecto beneficioso de TAC se observó en los pacientes con receptor hormonal tanto positivo como negativo.

- Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de riesgo elevados (GEICAM 9805)

Los datos de un estudio abierto multicéntrico randomizado (GEICAM 9805) avalan el uso de TAXOTERE® para el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de riesgo (tamaño del tumor >2 cm, edad <35 años, estado de receptor hormonal negativo, grado del tumor 2 o 3). Entre los 1060 pacientes por enfermedad con ganglios negativos, el 35,6% (192) eran negativos para los receptores de estrógeno y progesterona (ER- y PgR-), y el 63,8% (344) eran positivos para los receptores de estrógeno y/o progesterona (ER y/o PgR+). 1060 pacientes fueron randomizados para recibir ya sea 75mg/m² de TAXOTERE® administrados 1 hora después de 50mg/m² de doxorubicina y 500mg/m² de ciclofosfamida (539 pacientes del grupo de TAC), o 50mg/m² de doxorubicina seguidos por 500mg/m² de 5-fluorouracilo y 500mg/m² de ciclosfosfamida (521 pacientes del grupo de FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. TAXOTERE® se administró como infusión de 1 hora, todos los otros fármacos se administraron como bolo I.V. el día 1 cada tres semanas. La profilaxis primaria con G-CSF se indicó como obligatoria en el grupo TAC después de randomizar a 230 pacientes. La incidencia de neutropenia grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF (véase: *"Sobredosificación"*). En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con tumores ER+ y/o PgR+ recibieron 20mg de tamoxifeno diariamente hasta un período de 5 años. Se administró radioterapia complementaria de acuerdo con los lineamientos vigentes en la institución participante y se administró al 57,3% de los pacientes que recibieron TAC y al 51,2% de los pacientes que recibieron FAC. La duración media del seguimiento fue 77 meses. Se demostró una sobrevida sin enfermedad significativamente más prolongada del grupo TAC en comparación con el grupo FAC. Los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 32% del riesgo de recaída en comparación con los tratados con FAC (razón de riesgos =0,68, IC del 95% (0,49-0,93), p=0,01). La sobrevida general (SG - OS) también fue más prolongada en el grupo TAC en el cual los pacientes tratados con TAC presentaron una reducción del 24% del riesgo de muerte en comparación con FAC (razón de riesgos =0,76, IC del 95% (0,46-1,26), p=0,28). Sin embargo, la distribución de la SG no fue significativamente diferente entre los 2 grupos.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica [illegible]
Farmacéutica
Directora Técnica

Se analizaron subgrupos de pacientes tratados con TAC de acuerdo con factores pronósticos importantes definidos de manera prospectiva:

Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por TAXOTERE® en combinación con trastuzumab, o TAXOTERE® en combinación con trastuzumab, y carboplatino.
Se estudió la eficacia y la seguridad de TAXOTERE® en combinación con trastuzumab para el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama resecable cuyos tumores sobreexpresan HER2 (con ganglios positivos y alto riesgo de ganglios negativos). Se randomizó a un total de 3222 mujeres en el estudio, y 3174 fueron tratadas con ya sea: AC-T, AC-TH, o TCH.

- AC-T (grupo de control): 60mg/m² de doxorubicina I.V. en combinación con 600mg/m² de ciclofosfamida I.V. cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguidos por 100mg/m² de TAXOTERE® como infusión I.V. de 1 hora cada 3 semanas durante 4 ciclos;
- AC-TH: 60 mg/m² de doxorubicina I.V. en combinación con 600 mg/m² de ciclofosfamida I.V. cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tres semanas después del último ciclo de AC, se administró una dosis de carga de 4mg/kg de trastuzumab por infusión I.V. durante 90 minutos el día 1 del ciclo 5, seguidos por 2mg/kg de trastuzumab por infusión I.V. durante 30 minutos semanalmente comenzando el día 8 del ciclo 5; y 100mg/m² de TAXOTERE® administrados por infusión I.V. durante 1 hora el día 2 del ciclo 5, luego el día 1 cada 3 semanas durante todos los ciclos posteriores (total 4 ciclos de TAXOTERE®). Comenzando tres semanas después del último ciclo de quimioterapia, se administraron 6mg/kg de trastuzumab por infusión I.V. durante 30 minutos cada 3 semanas (durante 1 año hasta la fecha de la primera administración)
- TCH: dosis de carga de 4mg/kg de trastuzumab por infusión I.V. durante 90 minutos el día 1 del ciclo 1 solamente, seguidos por 2mg/kg de trastuzumab por infusión I.V. durante 30 minutos semanalmente comenzando el día 8 hasta tres semanas después del último ciclo de quimioterapia. Se administraron 75mg/m² de TAXOTERE® el día 2 del ciclo 1, luego el día 1 de todos los ciclos posteriores por infusión I.V. durante 1 hora seguidos por carboplatino (ABC 6mg/ml/min) como infusión I.V. de 30 a 60 minutos, durante un total de seis ciclos de TAXOTERE® y carboplatino. Comenzando tres semanas después del último ciclo de quimioterapia, se administraron 6mg/kg de trastuzumab por infusión I.V. durante 30 minutos cada 3 semanas (durante 1 año desde la fecha de la primera administración).

Los pacientes y las características de la enfermedad en la condición basal estuvieron bien equilibrados entre los 3 grupos de tratamiento.
La sobrevida sin enfermedad (DFS) fue el criterio de valoración primario, y la sobrevida general (SG) fue el criterio de punto final secundario.
Los resultados del segundo análisis interino, realizado con un seguimiento medio de 36 meses, demostró que TAXOTERE® y trastuzumab administrados concomitantemente como parte de un régimen de tratamiento complementario ya sea a base de una antraciclina (AC-TH) o sin antraciclina (TCH), para pacientes con cáncer de mama operable positivo para HER2, prolongó de manera estadísticamente significativa tanto la DFS como la SG en comparación con el grupo de control (AC-T). La reducción relativa del riesgo de recaída fue 39% (p<0,0001) y 33% (p=0,0003) en los grupos de AC-TH y TCH, respectivamente, en comparación con el grupo de AC-T. La reducción relativa del riesgo de muerte fue 42% (p=0,0024) y 34% (p=0,0182) en los grupos de AC-TH y TCH, respectivamente, en comparación con el grupo de AC-T. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de AC-TH y TCH que contenía trastuzumab en la DFS y la SG.
Hubo un 29% de los pacientes por enfermedad de alto riesgo de ganglios negativos incluidos en el estudio. El beneficio observado en la población general fue independiente del estado de los ganglios.

b) Cáncer de mama metastásico

- **TAXOTERE® en combinación con doxorubicina**

Se realizó un estudio fase III randomizado de envergadura, que incluyó 429 pacientes no tratados previamente por enfermedad metastásica, con doxorubicina (50mg/m²) en combinación con docetaxel (75mg/m²) (grupo AT) contra doxorubicina (60mg/m²) en combinación con ciclofosfamida (600mg/m²) (grupo AC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas.

- El tiempo transcurrido hasta la progresión fue significativamente más prolongado en el grupo de docetaxel que en el grupo control, p=0,0138

sanofi-aventis Argentina S.A.

- El índice de respuesta general observado fue significativamente mayor en el grupo de docetaxel (59,3%) que en el grupo control (46,5%), p=0,009
- El tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento fue significativamente más prolongado en el grupo de docetaxel que en el grupo control, p=0,0479. En este estudio, el grupo AT mostró una mayor incidencia de neutropenia severa (90% contra 68,6%), neutropenia febril (33,3% contra 10%), infección (8% contra 2,4%), diarrea (7,5% contra 1,4%), astenia (8,5% contra 2,4%), y dolor (2,8% contra 0%) que el grupo AC. Por otro lado, el grupo AC mostró una mayor incidencia de anemia severa (15,8% contra 8,5%) que el grupo AT, y, además, una mayor incidencia de toxicidad cardíaca severa sin alcanzar el nivel estadísticamente significativo: insuficiencia cardíaca congestiva (3,8% contra 2,8%), disminución absoluta del LVEF ≥20% (13,1% contra 6,1%), disminución absoluta del LVEF ≥30% (6,2% contra 1,1%). Se presentaron muertes tóxicas en 1 paciente del grupo AT (insuficiencia cardíaca congestiva) y en 4 pacientes del grupo AC (1 debido a shock septicémico y 3 debido a insuficiencia cardíaca congestiva).

En ambos grupos, la calidad de vida medida por el Cuestionario EORTC fue comparable y estable durante el tratamiento y el seguimiento.

- **TAXOTERE® en combinación con trastuzumab**

Se estudió TAXOTERE® en combinación con trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2, y que no recibieron previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. 186 pacientes recibieron TAXOTERE® (100mg/m²) con o sin trastuzumab; el 60% de los pacientes recibieron quimioterapia complementaria previa a base de antraciclina. TAXOTERE® más trastuzumab fue eficaz en los pacientes si habían recibido tratamiento complementario previo con antraciclinas o no. El principal análisis utilizado para determinar la posibilidad de HER2 en este estudio pivotal fue inmunohistoquímico (IHC). Una minoría de los pacientes fueron evaluados utilizando hibridación fluorescente in situ (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes tenía una enfermedad IHC 3+, y el 95% de los pacientes ingresados tenía una enfermedad IHC 3+ y/o positiva para FISH.

- **TAXOTERE® como agente único**

Se realizaron seis estudios fase II en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado o metastásico. Un total de 117 pacientes no recibieron quimioterapia previa (no tratados previamente) y 111 pacientes recibieron quimioterapia previa (tratados previamente) lo cual incluye a 83 pacientes que tenían enfermedad progresiva durante la terapia con una antraciclina (resistente a antraciclina). En estos estudios clínicos, se administró docetaxel a una dosis de 100 mg/m² como infusión de una hora cada 3 semanas.

- El índice de respuesta general (IRG - ORR) fue 56% en los pacientes resistentes a antraciclina con un índice de respuesta completa (RC - CR) del 4,4%.
- Se observó un IRG del 46% en los pacientes refractarios a antraciclinas con una RC de 7,3%.
- La duración media de la respuesta fue 27 semanas en los pacientes resistentes a antraciclina y 28 semanas en los pacientes refractarios a antraciclinas.
- El tiempo de sobrevida media fue 11 meses en los pacientes resistentes a antraciclinas.
- Hubo un alto índice de respuesta en los pacientes con metástasis visceral, 53,1% de los 49 pacientes resistentes a antraciclinas.
- En los pacientes resistentes a antraciclinas, se observó un significativo índice de respuesta del 40% en los pacientes con metástasis hepáticas.
- Se observó un índice de respuesta del 63,2% en los pacientes con enfermedad en tejidos blandos.

Se realizaron dos estudios comparativos randomizados fase III, que incluyeron un total de 326 pacientes con cáncer de mama metastásico que fracasaron con un agente alquilante o 392 que fracasaron con una antraciclina, con docetaxel a la dosis recomendada y el régimen de 100 mg/m² administrados cada 3 semanas.

- En los pacientes con fracaso del tratamiento con agente alquilante, se comparó docetaxel con doxorubicina (75mg/m² cada 3 semanas):
  - Tiempo de sobrevida general: 15 meses con docetaxel contra 14 meses, p=0,38.
  - Tiempo transcurrido hasta la progresión: 27 semanas con docetaxel contra 23 semanas, p=0,54.

- Índice de respuesta: 52% con docetaxel contra 37%, p=0,01.
- Tiempo transcurrido hasta la respuesta: 12 semanas con docetaxel contra 23 semanas, p=0,007.

Tres pacientes tratados con docetaxel (2%) interrumpieron el tratamiento debido a retención de líquidos, mientras que 15 pacientes tratados con doxorubicina (9%) interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad cardíaca (tres insuficiencias cardíacas congestivas fatales).

- En los pacientes con fracaso del tratamiento con antraciclina, se comparó docetaxel con la combinación de mitomicina C y vinblastina (12mg/m² cada 6 semanas y 6mg/m² cada 3 semanas):
  - Tiempo de sobrevida general: 11 meses con docetaxel contra 9 meses, p=0,01.
  - Tiempo transcurrido hasta la progresión: 19 semanas con docetaxel contra 11 semanas, p=0,0004.
  - Índice de respuesta: 33% con docetaxel contra 12%, p=0,0001.

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, randomizado fase III para comparar TAXOTERE® y paclitaxel en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado cuya terapia previa incluyó antraciclina. Un total de 449 pacientes fueron randomizados para recibir ya sea 100mg/m² de TAXOTERE® como infusión de 1 hora o 175mg/m² de paclitaxel como infusión de 3 horas. Ambos regímenes se administraron cada 3 semanas.
Los eventos adversos más frecuentes informados con TAXOTERE® fueron neutropenia, neutropenia febril, trastornos gastrointestinales, trastornos neurológicos, astenia y retención de líquidos. Se observaron más eventos grado 3/4 con TAXOTERE® (55,4%) que con paclitaxel (23,0%). No se informaron toxicidades no esperadas con TAXOTERE®.
Durante estos estudios fase III, el perfil de seguridad de docetaxel coincidió con el perfil de seguridad observado en los estudios fase II (véase: *"Sobredosis"*).

- **TAXOTERE® en combinación con capecitabina**

Los datos de un estudio clínico, multicéntrico, randomizado, controlado, fase III avalan el uso de TAXOTERE® en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, incluyendo antraciclina. En este estudio, 255 pacientes fueron randomizados al tratamiento con TAXOTERE® (75mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas) y capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas por 1 semana de descanso). 256 pacientes fueron randomizado al tratamiento con TAXOTERE® solo (100mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas). La sobrevida fue superior en el grupo de tratamiento combinado de TAXOTERE® + capecitabina (p=0,0126). La sobrevida media fue 442 días (TAXOTERE® + capecitabina) contra 352 días (TAXOTERE® solo). Los índices de respuesta objetiva general en toda la población randomizada (evaluación del investigador) fueron 41,6% (TAXOTERE® + capecitabina) contra 29,7% (TAXOTERE® solo); p=0,0058. El tiempo transcurrido hasta la progresión o la muerte fue superior en el grupo de tratamiento combinado de TAXOTERE® + capecitabina (p<0,0001). El tiempo medio hasta la progresión fue 186 días (TAXOTERE® + capecitabina) contra 128 días (TAXOTERE® solo).

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

La eficacia y la seguridad de TAXOTERE® administrado en pacientes que nunca recibieron quimioterapia o en pacientes que fracasaron en una quimioterapia previa a base de platino se evaluaron en pacientes con cáncer no resecable localmente avanzado o con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastático.

a) Pacientes que nunca recibieron quimioterapia

- **TAXOTERE® como agente único**

Se realizó un estudio fase III que comparó docetaxel (a una dosis de 100 mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora, una vez cada 3 semanas) más el mejor cuidado de soporte (CDS) contra el mejor cuidado de soporte solo. En este estudio multicéntrico global se incorporaron 207 pacientes randomizados estratificados de acuerdo con la extensión de la enfermedad: enfermedad localmente avanzada no resecable (estadio IIIb) contra enfermedad metastásica (estadio IV). La sobrevida general fue significativamente más prolongada en los pacientes del grupo de docetaxel (p = 0,026)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N.
Directora Técnica

en comparación con los pacientes del grupo de CDS. El índice de sobrevida al año fue 25% con docetaxel contra 16% con CDS.
El índice de respuesta general en los pacientes evaluables fue del 19,6% con una duración media de la respuesta de 37,1 semanas.
El tiempo transcurrido general hasta la progresión fue significativamente más prolongado (p<0,001) a favor de docetaxel (mediana: 12,7 semanas) contra el CDS (mediana: 8,9 semanas).
Otros parámetros del beneficio clínico: hubo una significativa mejora del beneficio clínico en los pacientes tratados con docetaxel demostrado por el menor uso de radioterapia (p<0,01), medicamentos relacionados con la enfermedad distintos de los medicamentos para el dolor (p<0,01), analgésicos morfínicos (p<0,001) y analgésicos no morfínicos (p<0,001).
La calidad de vida evaluada en el cuestionario EORTC QLQ-C30 mostró significativas tendencias a favor de docetaxel en comparación con el CDS en el funcionamiento emocional (p=0,01), el dolor (p<0,001) y la disnea (p<0,01).

- **Tratamiento combinado con TAXOTERE® en el NSCLC** (cáncer de pulmón de células no pequeñas)

En un estudio fase III, 1218 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable estadío IIIB o IV y sin quimioterapia previa fueron randomizados para recibir ya sea 75mg/m² de TAXOTERE® como infusión de 1 hora seguidos inmediatamente por 75mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos cada 3 semanas, 75mg/ m² de TAXOTERE® como infusión de 1 hora seguidos inmediatamente por carboplatino (Cb) (ABC 6 mg/ml/min) durante 30 a 60 minutos cada 3 semanas o 25mg/m² de vinorelbina (V) administrados durante 6-10 minutos los días 1, 8, 15, 22 seguidos por 100mg/m² de Cis administrados el día 1 de los ciclos reiterados cada 4 semanas. Las medidas del resultado incluyeron las evaluaciones de la sobrevida, el índice de respuesta y la calidad de vida.
La sobrevida media en el grupo de TAXOTERE® + Cis fue 11,3 meses en comparación con 10,1 meses en el grupo de V+Cis, el índice de sobrevida a los 2 años fue 21% y 14% respectivamente. La razón de riesgos fue 1,183 a favor de TAXOTERE® + Cis (IC del 95%=1,008-1,388). Hubo una separación de las curvas de sobrevida no superpuestas que comenzó a los 4 meses después de la randomización y se mantuvo durante todo el estudio. El índice de respuesta general fue mayor en los grupo de TAXOTERE® + Cis en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino (31,6% contra 24,5%). La duración media de la respuesta fue comparable entre los 2 grupos (32 semanas contra 34 semanas), al igual que el tiempo medio hasta la progresión (22,0 semanas contra 23,0 semanas).
El tratamiento combinado de TAXOTERE®+Cb muestra actividad similar en la sobrevida que el de V+Cis, y es tolerable con limitadas incidencias de náuseas, vómitos, anemia, neurotoxicidad, disfunción renal y baja incidencia de interrupción debido a eventos adversos.
Otros parámetros del beneficio clínico como los cambios en el puntaje del dolor, la calificación global de la CDV según el EuroQoL-5D (EQ5D), la Escala de Síntomas del Cáncer Pulmonar (ESCP), y los cambios en el estado de desempeño (performance status/PS) y el peso corporal indicaron coincidentemente un beneficio para el grupo de TAXOTERE®+Cis.
La calidad de vida global y el beneficio clínico mejoraron en el grupo de tratamiento con TAXOTERE®+Cb. Los pacientes que recibieron TAXOTERE®+ Cb experimentaron pérdida de peso menos severa (p<0,001), y tuvieron mejor estado de desempeño (p<0,001), que los pacientes de la terapia de control, V+Cis. Los pacientes con TAXOTERE®+Cb mostraron una respuesta significativamente mejor en la ESCP global y el EQ5D global en comparación con los pacientes tratados con V+Cis (análisis longitudinal p=0,016 y p<0,001, respectivamente).

- **TAXOTERE®: tratamiento después del fracaso de la terapia a base de platino**

Se realizaron seis estudios fase II en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico. Un total de 160 pacientes no habían recibido quimioterapia previa (no tratados previamente), y 88 pacientes habían recibido terapia previa a base de platino (tratados previamente), lo cual incluyó a 37 pacientes que tenían enfermedad progresiva con terapia a base de platino (refractarios al platino). En estos estudios clínicos, TAXOTERE® se administró a una dosis de 100mg/m² como infusión de una hora cada 3 semanas.

- El índice de respuesta general (IRG) de los pacientes evaluables no tratados previamente fue 31%. En los pacientes evaluables tratados previamente el IRG fue 19%.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Veronica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.936
Directora Técnica

- El tiempo de sobrevida media de todos los pacientes no tratados previamente o pacientes tratados previamente fue 9 y 8 meses, respectivamente.
- La duración media de la respuesta de los pacientes no tratados previamente o pacientes tratados previamente fue 25 y 29 semanas, respectivamente.
- El tiempo medio transcurrido hasta la progresión de los pacientes tanto tratados como no tratados previamente fue 14 semanas.

Estudios fase III

En un estudio multicéntrico fase III realizado en Estados Unidos, 373 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico en los cuales había fracasado la quimioterapia previa fueron randomizados a tres grupos de tratamiento:

- 100mg/m² de docetaxel (D/100) [n=125] como infusión I.V. de 1 hora cada 3 semanas o,
- 75mg/m² de docetaxel (D/75) [n=125] como infusión I.V. de 1 hora cada 3 semanas o,
- de acuerdo con la elección del médico, vinorelbina (30mg/m² [n=89] como infusión IV el día 1, 8, y 15 reiterada cada 3 semanas) o isofosfamida (2g/m² [n=34] el día 1, 2, y 3 reiterada cada 3 semanas).

El análisis de la sobrevida incluyendo todos los pacientes, pero excluyendo el tiempo de sobrevida después de la quimioterapia posterior, muestra que el índice de sobrevida al año es más alto en cada grupo tratado con docetaxel (32%) en comparación con el 10% de los grupos de control tratados con vinorelbina (V) o isofosfamida (I). Entre los pacientes en seguimiento al menos un año antes de la quimioterapia posterior, la sobrevida al año fue significativamente diferente a favor del grupo tratado con docetaxel (16% vivos) en comparación con el grupo tratado con V o I (5% vivos) [p=0,023].

El índice de respuesta del grupo tratado con D/100 fue estadísticamente más significativo que el del grupo de control con V/I en el análisis de pacientes evaluables (11,9% contra 1%; p=0,001). En el grupo tratado con D/75, el índice de respuesta también fue estadísticamente más significativo que en del grupo de control con V/I (7,5% contra 1,0%; p=0,036). Estos resultados se confirmaron en la población ITT. Los grupos de tratamiento combinado con docetaxel tuvieron un índice de respuesta estadísticamente más significativo que el grupo de control con V/I (p=0,003) y se confirmó en la población ITT.

El tiempo general transcurrido hasta la progresión (TTP) fue significativamente más prolongado en el grupo tratado con D/100 que en el grupo de control con V/I en los pacientes evaluables (8,4 contra 7,6 semanas, p=0,020). El TTP fue más prolongado en la población tratada con D/75 que en el grupo de control con V/I (8,1 contra 7,6 semanas, p=0,09). El TTP de los grupos de tratamiento combinado con docetaxel fue significativamente más prolongado que el del grupo de tratamiento con V/I en la población evaluable (p=0,031). Estos resultados se confirmaron en la población ITT.

Calidad de vida (CdV): Se utilizó la Escala de síntomas del cáncer pulmonar (ESCP), un instrumento específico para evaluar la calidad de vida en el cáncer de pulmón, para evaluar la CdV de los pacientes de este estudio. Hubo una diferencia significativa en la CdV del grupo tratado con D/100 en comparación con el grupo de tratamiento con V/I (p<0,05) con respecto al puntaje total del paciente, fatiga, síntomas de cáncer pulmonar y puntaje total del observador. En los pacientes que respondieron o que tuvieron estabilización de la enfermedad mientras estaban en tratamiento, hubo una clara mejora en la CdV tanto con D/100 como con D/75.

En un segundo estudio multicéntrico fase III, 204 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico en los cuales fracasó la quimioterapia previa, fueron randomizados a dos grupos de tratamiento:

- 100 [n=49] o 75 [n=55] mg/m² de docetaxel como infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas contra,
- El mejor cuidado de soporte (CDS) [n=100].

La sobrevida media fue 7,2 meses en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con docetaxel contra 4,6 meses en los pacientes con cuidado de soporte (p=0,14). Sin embargo, en los pacientes tratados con docetaxel a 75mg/m², la sobrevida general fue significativamente más prolongada (p=0,016) a favor de docetaxel, contra el CDS con un sobrevida media de 9 meses contra 4,6 meses, respectivamente. La sobrevida al año también fue significativamente más prolongada (p=0,016) con docetaxel (40%) que con el CDS (16%).

El tiempo medio hasta la progresión fue significativamente más prolongado (p<0,001) en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con docetaxel (mediana: 10,6 semanas) que en

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 13656
Directora Técnica

el CDS (mediana: 6,7 semanas), y también fue significativamente más prolongado en el subgrupo de pacientes tratados con docetaxel a 75 o 100mg/m².
El índice de respuesta general fue 7,6% en los pacientes evaluables, y la duración media de la respuesta fue 26,1 semanas.
Otros parámetros del beneficio clínico: Hubo menor uso de analgésicos morfínicos (p<0,01), analgésicos no morfínicos (p<0,01), otros medicamentos relacionados con la enfermedad (p=0,06) y radioterapia (p<0,01) en los pacientes tratados con docetaxel 75mg/m² en comparación con los tratados con CDS. También se observaron resultados similares con las dosis de tratamiento combinado con docetaxel contra el CDS.
La calidad de vida evaluada en la ESCP, mostró una tendencia a favor de docetaxel, especialmente en el dolor calificado por el paciente y la fatiga calificada por el observador y los puntajes del dolor.

CÁNCER DE OVARIO
Datos clínicos de soporte
Se estudió TAXOTERE® en cinco estudios clínicos fase II en pacientes que tenían diagnóstico de cáncer de ovario epitelial avanzado y que fracasaron en un tratamiento previo con cisplatino y/o carboplatino. Estos pacientes (n=281) recibieron 100mg/m² de TAXOTERE® cada tres semanas como infusión de una hora.
- El índice de respuesta general fue 26,7% con un índice de respuesta completa de 5,7%.
- La sobrevida media osciló de 11,2 a 11,9 meses.
- El perfil de reacciones adversas de estos 281 pacientes fue similar al de poblaciones mayores estudiadas con cáncer de mama metastásico (véase: *"Reacciones Adversas"*).

CÁNCER DE PRÓSTATA
Se evaluaron la seguridad y la eficacia de TAXOTERE® en combinación con prednisona o prednisolona en pacientes con cáncer de próstata metastásico independiente del andrógeno (refractario a hormonas) en un estudio randomizado multicéntrico fase III. Un total de 1006 pacientes con KPS≥60 fueron randomizados a los siguientes grupos de tratamiento:
- 75mg/m² de TAXOTERE® cada 3 semanas durante 10 ciclos.
- 30mg/m² de TAXOTERE® administrados semanalmente durante las primeras 5 semanas en un ciclo de 6 semanas durante 5 ciclos.
- 12mg/m² de mitoxantrona cada 3 semanas durante 10 ciclos.

Los 3 regímenes se administraron en combinación con una dosis de 5 mg de prednisona o prednisolona dos veces al día, en forma continua.
Los pacientes que recibieron docetaxel cada tres semanas demostraron una sobrevida general significativamente más prolongada en comparación con los tratados con mitoxantrona. El aumento de la sobrevida observado en el grupo tratado con docetaxel semanalmente no fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo de control tratado con mitoxantrona.
Otros parámetros del beneficio clínico
No se observaron diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento respecto de la calidad de vida global.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO
Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, randomizado, para evaluar la seguridad y la eficacia de TAXOTERE® para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. Un total de 445 pacientes con KPS>70 fueron tratados ya sea con TAXOTERE® (T) (75mg/m² el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (F) (750mg/m² por día durante 5 días) o cisplatino (100 mg/m² el día 1) y 5-fluorouracilo (1000mg/m² por día durante 5 días). La duración de cada ciclo de tratamiento fue 3 semanas en el grupo de TCF (TAXOTERE®-cisplatino-5-fluorouracilo) y 4 semanas en el grupo de CF (cisplatino-5-fluorouracilo). El número medio de ciclos administrados por paciente fue 6 (con un rango de 1-16) en el grupo de TCF en comparación con 4 (con un rango de 1-12) en el grupo de CF.
El tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) fue el criterio de valoración primario. La reducción del riesgo de progresión fue 32,1% y estuvo asociada a una TTP significativamente más prolongada (p=0,0004) a favor del grupo de TCF. La sobrevida general también fue significativamente más prolongada (p=0,0201) a favor del grupo de TCF con una reducción del riesgo de mortalidad de

Sanofi-Aventis de Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 13.856
Directora Técnica

22,7%.Los análisis de subgrupos según las edades, los sexos y las razas favorecieron consistentemente al grupo de TCF en comparación con el grupo de CF. En general, los resultados de la calidad de vida (CdV) y el beneficio clínico indicaron consistentemente una mejora a favor del grupo de TCF. Los pacientes tratados con TCF tuvieron un tiempo más prolongado hasta un deterioro definitivo del 5% del estado de salud global en el cuestionario QLQ-C30 (p=0,0121) y un tiempo más prolongado hasta el empeoramiento definitivo del estado de desempeño de Karnofsky (p = 0,0088) en comparación con los pacientes tratados con CF.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

- Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX323)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de TAXOTERE® en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (SCCHN) en un estudio fase III, multicéntrico, abierto, randomizado (TAX323). En este estudio, 358 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado no pasible de tratamiento quirúrgico, y estado de desempeño según la OMS de 0 o 1, fueron randomizados a uno de dos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo de TAXOTERE® recibieron 75mg/m² de TAXOTERE® (T) seguidos por 75mg/m² de cisplatino (P) el día 1, seguidos por 750mg/m² de 5-fluorouracilo (F) por día como infusión continua los días 1-5. Los ciclos se repitieron cada tres semanas durante 4 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no progresó recibieron radioterapia (RT) de acuerdo con los lineamientos institucionales (TPF/RT = TAXOTERE®-cisplatino-5-fluorouracilo / Radioterapia). Los pacientes del grupo del comparador recibieron 100mg/m² de cisplatino (P) el día 1, seguidos por 1000mg/m² de 5-fluorouracilo (F) como infusión continua los días 1-5. Los ciclos se repitieron cada tres semanas durante 4 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no progresó recibieron RT de acuerdo con los lineamientos institucionales (PF/RT = cisplatino-5-fluorouracilo / Radioterapia). Al final de la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y un intervalo máximo de 7 semanas, los pacientes cuya enfermedad no progresó recibieron radioterapia (RT) de acuerdo con los lineamientos institucionales. La terapia locoregional con radiación se administró ya sea con una fracción convencional (1,8 Gy-2,0 Gy una vez por día, 5 días por semana hasta una dosis total de 66 a 70 Gy), o regímenes de radioterapia acelerada/hiperfraccionada (dos veces al día, con un intervalo mínimo entre fracciones de 6 horas, 5 días por semana). Se recomendó un total de 70 Gy para los regímenes acelerados y de 74 Gy para los esquemas hiperfraccionados. Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia. Los criterios de valoración primarios de este estudio, la sobrevida sin progresión (SSP - PFS), fue significativamente más prolongada en el grupo de TPF que en el grupo de PF, p=0,0042 (SSP media: 11,4 contra 8,3 meses respectivamente) con un tiempo medio de seguimiento general de 33,7 meses. La sobrevida general media también fue significativamente más prolongada a favor del grupo de TPF que en el grupo de PF (SG media: 18,6 contra 14,5 meses respectivamente) con una reducción del riesgo de mortalidad de 28%, p=0,0128.Parámetros del beneficio clínico

Los pacientes tratados con TPF experimentaron un deterioro significativamente menor del puntaje de salud global en comparación con los tratados con PF (p=0,01, mediante los EORTC QLQ-C30). La escala del estado de desempeño, en las subescalas de cabeza y cuello designadas para medir los trastornos del habla y el comer, también fue significativa a favor de TPF. El tiempo medio hasta el primer deterioro del estado de desempeño de la OMS fue más prolongado en el grupo de TPF que en el grupo de PF, con una reducción del riesgo de deterioro de la PS de la OMS del 30,5% (p=0,0158) a favor del grupo de TPF.

- **Quimioterapia de inducción seguida por quimioradioterapia (TAX324)**

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de TAXOTERE® en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado (no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía, o con el fin de preservar los órganos) en un estudio randomizado, multicéntrico abierto, fase III (TAX324).

En este estudio, 501 pacientes, con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, y un estado de desempeño de la OMS de 0 o 1, fueron randomizados a uno de dos grupos. Los pacientes del grupo de TAXOTERE® recibieron 75mg/m² de TAXOTERE® (T) por infusión I.V. el día 1 seguidos por 100mg/m² de cisplatino (P) administrados como infusión I.V. de 30 minutos a tres horas, seguidos por la infusión I.V. continua de 1000mg/m²/día de fluorouracilo (F) desde el día 1 al día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica V. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 13.956
Directora Técnica

pacientes que no tuvieron enfermedad progresiva debían recibir quimioradioterapia (QRT) según el protocolo (TPF/QRT = TAXOTERE®-cisplatino-5-fluorouracilo / Quimioradioterapia). Los pacientes del grupo del comparador recibieron 100mg/m² de cisplatino (P) como infusión I.V. de 30 minutos a tres horas el día 1 seguidos por la infusión I.V. continua de 1000mg/m²/día de fluorouracilo (F) desde el día 1 al día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no tuvieron enfermedad progresiva debían recibir QRT según el protocolo (PF/QRT = cisplatino-5-fluorouracilo / Quimioradioterapia). Los pacientes del grupo del comparador recibieron 100mg/m² de cisplatino (P) como infusión I.V. de 30 minutos a tres horas el día 1 seguidos por la infusión I.V. continua de 1000mg/m²/día de fluorouracilo (F) desde el día 1 al día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. Todos los pacientes que no tuvieron enfermedad progresiva debían recibir QRT según el protocolo (PF/QRT).
Los pacientes de ambos grupos de tratamiento debían recibir 7 semanas de QRT después de la quimioterapia de inducción con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas después de comenzar el último ciclo (día 22 a día 56 del último ciclo). Durante la radioterapia, se administró carboplatino (ABC 1,5) semanalmente como infusión I.V. de una hora durante un máximo de 7 dosis. La radiación se administró con equipo de mega voltaje utilizando un fraccionamiento de una vez al día (2 Gy por día, 5 días por semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de 70 a 72 Gy).
Se puede considerar la cirugía del sitio primario de la enfermedad y/o el cuello en cualquier momento después de completar la QRT.
El criterio de valoración primario de la eficacia de este estudio, la sobrevida general (SG), fue significativamente más prolongado (prueba de rango logarítmico, p=0,0058) con régimen que contenía TAXOTERE® en comparación con PF (SG media: 70,6 contra 30,1 meses respectivamente), con una reducción del riesgo de mortalidad del 30% en comparación con PF (razón de riesgos (RR) =0,70, intervalo de confianza (IC) del 95% =0,54-0,90). Los criterios de valoración secundarios, la SSP, demostró una reducción del riesgo de progresión o muerte del 29% y una mejora de 22 meses en la SSP media (35,5 meses con TPF y 13,1 con PF). Esto también fue estadísticamente significativo con una RR de 0,71; IC del 95% 0,56-0,90; prueba de rango logarítmico p=0,004.

Pacientes pediátricos
Se evaluó TAXOTERE® en un total de 289 pacientes pediátricos: 239 en 2 estudios con monoterapia y 50 en tratamiento combinado con cisplatino y 5-fluoruracil (TCF) (véase a continuación).

- Monoterapia

Se evaluó la monoterapia con TAXOTERE® en un estudio de determinación de la dosis fase I en 61 pacientes pediátricos (edad promedio 12,5 años, rango 1-22 años) con una variedad de tumores sólidos refractarios. La dosis recomendada fue 125mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora cada 21 días. La principal toxicidad limitante de la dosis fue la neutropenia. La dosis recomendada para la monoterapia con TAXOTERE® se evaluó en un estudio fase II de un solo grupo en 178 pacientes pediátricos (edad promedio 12 años, rango 1-26 años) con una variedad de tumores sólidos recurrentes/refractarios. Los pacientes incorporados eran 61,8% varones, 61,8% caucásicos, 18% hispanos, 13,5% de raza negra y 6,7% de otros. No se estableció la eficacia.
En general, el perfil de seguridad de la monoterapia con TAXOTERE® de estos 2 estudios en pacientes pediátricos coincidió con el perfil de seguridad conocido observado en los adultos.

- TAXOTERE® en tratamiento combinado

Se estudió TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF = TAXOTERE®-cisplatino-5-fluorouracilo) contra cisplatino y 5-fluorouracilo (CF = cisplatino-5-fluorouracilo) en el tratamiento de inducción de carcinoma nasofaríngeo (CNF) en pacientes pediátricos antes de la consolidación de la quimioradiación. Cincuenta pacientes (edad promedio 16 años, rango 9-21 años); 70% varones, 64% caucásicos, 26% asiáticos, 4% raza negra, 6% de otras razas, recibieron TAXOTERE® (75mg/m²) en combinación con cisplatino (75mg/m²) y 5-fluorouracilo (750mg/m²) (TCF) contra 25 pacientes que recibieron cisplatino (80mg/m²) y 5-fluorouracilo (1000mg/m²/día) (CF).
El índice de respuesta completa general después del tratamiento de inducción de CNF mostró que 1 paciente de 50 del grupo de TCF (2,0%) tuvo una respuesta completa mientras que ninguno de los

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Farm. [illegible] Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

25 pacientes del grupo de CF tuvo una respuesta completa. Las observaciones de la seguridad con TCF en pacientes pediátricos fueron similares a las de TCF en los adultos.
En conclusión, el perfil de seguridad general de TAXOTERE® en pacientes pediátricos coincidió con el perfil de seguridad conocido en los adultos.

Farmacocinética
Se evaluó la farmacocinética de docetaxel en pacientes con cáncer después de la administración de 20-115mg/m² en estudios fase I.
El perfil cinético de docetaxel es independiente de la dosis y coincide con el modelo farmacocinético de tres compartimientos con vidas medias en las fases **α, β** y **γ** de 4 min, 36 min y 11,1 h, respectivamente. La fase tardía se debe, en parte, a un flujo relativamente lento de docetaxel desde el compartimiento periférico.
Después de la administración de una dosis de 100 mg/m² como infusión de una hora se obtuvo un pico medio plasmático de 3,7 µg/ml con un ABC correspondiente de 4,6 h/µg/ml. Los valores medios de la eliminación total del cuerpo y volumen de distribución en estado estable fueron 21 L/h/m² y 113 L, respectivamente. La variación interindividuos de la eliminación total del cuerpo fue aproximadamente 50%.
La unión de docetaxel a las proteínas plasmáticas es superior al 95%.
Se realizó un estudio de docetaxel marcado con ^{14}C en tres pacientes con cáncer. Dentro de los siete días, docetaxel se había eliminado tanto en la orina como en las heces siguiendo el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 del grupo del tert-butil éster. Las excreciones urinaria y en las heces representaron alrededor del 6% y el 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. Alrededor del 80% de la radioactividad que se recuperó en las heces se excretó durante las primeras 48 horas como uno de los principales metabolitos inactivos y 3 metabolitos inactivos menores y muy bajas cantidades de droga inalterada.
Se realizó un análisis farmacocinético de la población con docetaxel en 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo fueron muy cercanos a los estimados en los estudios fase I. La farmacocinética de docetaxel no se vio alterada por la edad o el sexo del paciente.
En un pequeño número de pacientes (n=23) con datos de química clínica que sugerían deterioro de la función hepática de leve a moderada (ALT, AST≥1,5 veces el LSN asociado a fosfatasa alcalina ≥2,5 veces el LSN), la eliminación total se redujo un 27% en promedio. La eliminación de docetaxel no se modificó en los pacientes con retención de líquidos de leve a moderada y no hay datos disponibles en los pacientes con retención de líquidos severa.
Cuando se utiliza en tratamiento combinado, docetaxel no afecta la eliminación de doxorubicina y los niveles plasmáticos de doxorubicinol (un metabolito de la doxorubicina).
La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida, estudiada en 30 pacientes con cáncer de mama, no se vio afectada por la administración concomitante.
Los estudios fase I que evaluaron el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel y el efecto de docetaxel sobre la farmacocinética de capecitabina no mostró efectos causados por la capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y ABC) ni efectos causados por docetaxel sobre la farmacocinética de 5'DFUR (el metabolito más importante de la capecitabina).
La eliminación de docetaxel en el tratamiento combinado con cisplatino o carboplatino fue similar a la observada después de la monoterapia con docetaxel. El perfil farmacocinético de cisplatino administrado poco después de la infusión de docetaxel es similar al observado con cisplatino solo.
Se estudió el efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con premedicación estándar con dexametasona en 42 pacientes. No se observaron efectos de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.
La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no influyó sobre la farmacocinética de cada droga en forma individual.

Pacientes pediátricos
Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de docetaxel en 2 estudios de tumores sólidos pediátricos. Después de la administración de 55-235mg/m² de docetaxel en infusión de 1 hora cada 3 semanas en 26 pacientes de 1 a 20 años de edad (promedio 11 años), la eliminación de docetaxel fue de 20,3±10,9 L/h/m².

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.056
Directora Técnica

En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF = TAXOTERE®-cisplatino-5-fluorouracilo), con dosis de 75mg/m² I.V. el día 1 en 26 pacientes de 10 a 21 años de edad (promedio 16 años), la eliminación de docetaxel fue de 27,1±11,4 L/h/m², correspondiente a un ABC de 3,43±2,05 (rango: 1,64-8,82) µg/h/ml.

En resumen, los parámetros farmacocinéticos de la monoterapia con docetaxel y el tratamiento combinado de TCF en niños fueron comparables con los de los adultos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Se puede utilizar premedicación con un corticosteroide (véase a continuación *"Cáncer de Próstata"*), como 16 mg de dexametasona oral por día (por ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado (léase Precauciones).
En el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de TAXOTERE® (véase: *"Precauciones"*).
Se puede usar profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Docetaxel se administra como infusión de una hora cada tres semanas.

Cáncer de mama

- *Tratamiento complementario para cáncer de mama*

En el tratamiento complementario de cáncer de mama operable con ganglios positivos y negativos, la dosis de TAXOTERE® recomendada es 75mg/m² administrados 1 hora después de administrar 50mg/m² de doxorubicina y 500mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas durante 6 ciclos (Régimen TAC) (véase: *"Ajuste de la Dosis"*).
En el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 la dosis de TAXOTERE® recomendada es la siguiente.

- AC-TH:
  AC (ciclos 1-4): 60 mg/m² de doxorubicina (A) seguidos por 600 mg/m² de ciclofosfamida (C) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos.
  TH (ciclos 5-8): 100 mg/m² de docetaxel (T) administrados cada tres semanas durante 4 ciclos, y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:
  - Ciclo 5 (comenzando tres semanas después del último ciclo de AC):
    Día 1: 4 mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)
    Día 2: 100 mg/m² de docetaxel
    Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab
  - Ciclos 6-8:
    Día 1: 100 mg/m² de docetaxel y 2 mg/kg de trastuzumab
    Días 8 y 15: 2 mg/kg de trastuzumab
    Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: 6 mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.
    Trastuzumab se administra durante una duración total de 1 año.
- TCH:
  TCH (ciclos 1-6): 75 mg/m² de docetaxel (T) y carboplatino (C) a un ABC de 6 mg/ml/min administrados cada tres semanas y trastuzumab (H) administrados semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:
  - Ciclo 1:
    Día 1: 4mg/kg de trastuzumab (dosis de carga)
    Día 2: 75mg/m² de docetaxel y carboplatino a un ABC de 6 mg/ml/min
    Días 8 y 15: 2mg/kg de trastuzumab
  - Ciclos 2-6:
    Día 1: 75mg/m² de docetaxel seguidos por carboplatino a un ABC de 6mg/ml/min y 2mg/kg de trastuzumab
    Días 8 y 15: 2mg/kg de trastuzumab

  Tres semanas después del día 1 del ciclo 6: 6mg/kg de trastuzumab cada tres semanas.
  Trastuzumab se administra durante una duración total de 1 año.

Sanofi-Aventis Argentina S.A.
Verónica M. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

- **Cáncer de mama metastásico**

En el tratamiento de primera línea del cáncer de mama, se administran 75mg/m² de docetaxel en tratamiento combinado con 50mg/m² de doxorubicina.
En la combinación de TAXOTERE® más trastuzumab, la dosis de TAXOTERE® recomendada es 100mg/m² cada tres semanas, y el trastuzumab se administra semanalmente. Acerca de la posología y administración de trastuzumab, se recomienda leer el prospecto correspondiente a trastuzumab.
En el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² como agente único.
La dosis recomendada de docetaxel es de 75mg/m² cada tres semanas, cuando se administra combinado con capecitabina administrada por vía oral a 1250mg/m² dos veces al día (dentro de los 30 minutos después de comer) durante 2 semanas, seguidos por 1 semana de descanso. Para calcular la dosis de capecitabina de acuerdo con el área de superficie corporal, se recomienda leer el prospecto correspondiente a capecitabina.

Cáncer de pulmón de célula no pequeña
En los pacientes que nunca recibieron quimioterapia para el cáncer de pulmón de célula no pequeña, el régimen de dosis recomendado es 75mg/m² de docetaxel seguidos inmediatamente por 75mg/m² de cisplatino durante 30 a 60 minutos o carboplatino (ABC 6mg/ml/min) durante 30 a 60 minutos.
En el tratamiento, luego del fracaso de la quimioterapia previa a base de platino, la dosis recomendada es de 75mg/m² de docetaxel como agente único (véase: *"Preparación"*).

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

Cáncer de próstata
En el cáncer de próstata, la dosis recomendada de TAXOTERE® es de 75mg/m² cada 3 semanas. La dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día se administra en forma continua.

Adenocarcinoma gástrico
En el adenocarcinoma gástrico, la dosis recomendada de TAXOTERE® es de 75mg/m² como infusión de 1 hora, seguidos por 75mg/m² de cisplatino, como infusión de 1 a 3 horas (ambos solamente el día 1), seguidos por 750mg/m² de 5-fluorouracilo por día como infusión continua durante 24 horas durante 5 días, comenzando al finalizar la infusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino. Se debe usar profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas (véase *"Ajuste de la Dosis*).

Cáncer de cabeza y cuello
Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos, e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se debe administrar profilaxis para infecciones neutropénicas. Todos los pacientes del grupo que incluyeron TAXOTERE® de los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.

- **Quimioterapia de inducción seguida por radioterapia (TAX 323)**

En el tratamiento de inducción de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado inoperable, la dosis recomendada de TAXOTERE® es de 75mg/m² como infusión de 1 hora seguidos por 75mg/m² de cisplatino durante 1 hora, el día uno, seguidos por 5-fluorouracilo como infusión continua a 750mg/m² por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

- **Quimioterapia de inducción seguida por quimioradioterapia (TAX 324)**

En el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado (no resecable, con baja probabilidad de curación mediante cirugía, o con el fin

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

de preservar los órganos), la dosis recomendada de TAXOTERE® es de 75mg/m² como infusión intravenosa de 1 hora el día 1, seguidos por 100mg/m² de cisplatino administrados como infusión de 30 minutos a 3 horas, seguidos por 1000mg/m²/día de 5-fluorouracilo como infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimioradioterapia.

Acerca de las modificaciones de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, se recomienda leer los prospectos correspondientes.

Ajustes de la dosis

- **General**

Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea ≥1500/mm^3. En los pacientes que hayan presentado ya sea neutropenia febril, neutrófilos <500/mm^3 durante más de una semana, reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos y/o síntomas neurosensoriales severos durante el tratamiento con docetaxel se debe reducir la dosis de 100mg/m² a 75mg/m², y/o de 75mg/m² a 60mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60mg/m², se debe interrumpir el tratamiento.

- **Tratamiento combinado con TAXOTERE® para el Cáncer de mama**

Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento complementario con TAXOTERE®, doxorubicina, y ciclofosfamida (TAC) para el cáncer de mama (véase: *"Precauciones y Reacciones Adversas"*). En los pacientes que experimentan neutropenia febril y/o infección neutropénica se debe reducir la dosis de TAXOTERE® a 60mg/m² en todos los ciclos posteriores. En los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 o 4 se debe reducir la dosis a 60mg/m².

Los pacientes que recibieron tratamiento complementario con AC-TH o TCH para el cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que experimentan un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir profilaxis con G-CSF en todos los ciclos posteriores. En caso de segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar la profilaxis con G-CSF, y se reducirá la dosis de TAXOTERE® de 100mg/m² a 75mg/m² (en el régimen AC-TH); se reducirá la dosis de TAXOTERE® de 75mg/m² a 60mg/m² (en el régimen TCH). Sin embargo, en la práctica clínica se puede presentar neutropenia en el ciclo 1. Así, se debe utilizar G-CSF teniendo en cuenta el riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones vigentes. Según el régimen de tratamiento, en los pacientes que experimentan estomatitis grado 3 o 4 se debe disminuir la dosis de 100mg/m² a 75mg/m² (en el régimen AC-TH) o de 75mg/m² a 60mg/m² (en el régimen TCH).

Acerca de las modificaciones de la dosis de capecitabina cuando se administra combinado con docetaxel, se recomienda leer el prospecto correspondiente. En los pacientes que desarrollen la primera aparición de una toxicidad grado 2 que persista al momento de la siguiente administración de TAXOTERE®/capecitabina, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1, y retomar el tratamiento al 100% de la dosis original.

En los pacientes que desarrollen la segunda aparición de una toxicidad grado 2, o la primera aparición de una toxicidad grado 3, en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, demorar el tratamiento hasta que se resuelva a grado 0-1, luego retomar el tratamiento con 55mg/m² de TAXOTERE®. En caso de aparición de toxicidades posteriores, o cualquier toxicidad grado 4, interrumpir la dosis de TAXOTERE®.

Acerca de las modificaciones de la dosis de TAXOTERE® debido a deterioro hepático, véase *"Precauciones"*.

- **Tratamiento combinado con TAXOTERE® para el cáncer de pulmón de células no pequeñas**

En los pacientes que reciben una dosis inicial de 75mg/m² de docetaxel en combinación con cisplatino o carboplatino, y cuyo punto más bajo del recuento de plaquetas durante el curso de tratamiento previo sea <25000/mm^3 (con cisplatino) y <75000/mm^3 (con carboplatino) o en los pacientes que experimentan neutropenia febril, o los pacientes con toxicidades no hematológicas serias, la dosis de docetaxel en los ciclos posteriores debe reducirse a 65mg/m².

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino, se recomienda leer el prospecto local.

Verónica M. Aguilar
Farmacéutica M.N. 17.956
Directora Técnica

TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el cáncer gástrico o el cáncer de cabeza y cuello.
Los pacientes tratados con TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada de acuerdo con los lineamientos institucionales vigentes. Se debe administrar G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada.
Si se presenta un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de TAXOTERE® de 75 a 60mg/m². Si se presentan episodios posteriores de neutropenia complicada se debe reducir la dosis de TAXOTERE® de 60 a 45mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4 se debe reducir la dosis de TAXOTERE® de 75 a 60mg/m². No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de TAXOTERE® hasta que el nivel de neutrófilos se recupere a >1500 células/mm^3 y el de plaquetas a >100000mm^3. Interrumpir el tratamiento si persisten estas toxicidades (véase: *"Precauciones"*).

Tabla 1 - Modificaciones de la dosis recomendada para las toxicidades que se presentan en los pacientes tratados con TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU):

Toxicidad	Ajuste de la dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: luego reducir la dosis de TAXOTERE® un 20%
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir las dosis de TAXOTERE® y fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el tratamiento.
Estomatitis/mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo (5-FU) un 20%. Segundo episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de TAXOTERE® un 20%.
Estomatitis/mucositis grado 4	Primer episodio: interrumpir el fluorouracilo (5-FU) solamente, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de TAXOTERE® un 20%.

Acerca de los ajustes de la dosis de cisplatino y 5-fluorouracilo, se recomienda leer el prospecto correspondiente.

Poblaciones especiales
Pacientes pediátricos
No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos (véase: *"Farmacodinamia y Farmacocinética"*).

Pacientes de edad avanzada
En base a un análisis farmacocinético de la población, no hay instrucciones especiales para el uso de TAXOTERE® en pacientes de edad avanzada.

Acerca de la reducción de la dosis de capecitabina cuando se administra combinada con docetaxel, se recomienda leer el prospecto local correspondiente.

Deterioro hepático
Pacientes con deterioro hepático: en base a los datos farmacocinéticos obtenidos con TAXOTERE® a 100mg/m² como agente único, los pacientes que presentan elevaciones de los niveles de ambas transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) y de la fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m². En aquellos pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST>3,5 veces el LSN asociado a un nivel de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con TAXOTERE® en terapia combinada.

CONTRAINDICACIONES
TAXOTERE® está contraindicado
- en los pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas a la droga o a polisorbato 80;

- en los pacientes con recuento basal de neutrófilos <1500/mm^3;
- en las mujeres embarazadas;
- en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

Las contraindicaciones de los otros fármacos también se aplican cuando se administran combinadas con TAXOTERE®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La administración de un corticosteroide oral (véase a continuación el caso del cáncer de próstata) como 16 mg de dexametasona por día (por ej., 8 mg BID) durante 3 días comenzando un día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede reducir la incidencia y la severidad de la retención de líquidos así como la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.
El régimen de pretratamiento en el cáncer de próstata es de 8 mg de dexametasona oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de TAXOTERE®.

- **Neutropenia**

Los puntos más bajos de los niveles de neutrófilos se presentaron a una media de 7 días, pero este intervalo puede ser menor en los pacientes fuertemente pre-tratados. Se debe realizar un monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos completos en todos los pacientes que reciben docetaxel. Se debe volver a tratar a los pacientes con docetaxel solo cuando el nivel de neutrófilos se recupere a ≥1500/mm^3 (véase: *"Posología/Dosificación - Modo de Administración"*).
En los pacientes tratados con TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF. Los pacientes tratados con TCF deben recibir profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TCF deben ser estrechamente monitoreados (véase: *"Posología/Dosificación - Modo de Administración"* y *"Reacciones Adversas"*).
En los pacientes tratados con TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (TAC), se presentaron neutropenia febril y/o infección neutropénica a una incidencia menor cuando los pacientes recibieron profilaxis primaria con G-CSF.
Se debe tener en cuenta la profilaxis primaria con G-CSF en los pacientes que reciben tratamiento complementario con TAC para el cáncer de mama para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que estén recibiendo TAC deben ser estrechamente monitoreados (Véase *"Posología/Dosificación - Modo de Administración"* y *"Reacciones Adversas"*).

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Se debe observar estrechamente a los pacientes para determinar la presencia de reacciones de hipersensibilidad especialmente durante la primera y la segunda infusión. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad unos minutos después de iniciar la infusión de docetaxel, por lo tanto se debe contar con instalaciones para tratar hipotensión y broncoespasmo. Se han informado reacciones severas, como exantema/eritema generalizado, hipotensión severa, broncoespasmo o muy rara vez anafilaxis fatal, en los pacientes que recibieron premedicación. Las reacciones de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de docetaxel y el tratamiento adecuado. *Los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad severas* ***no deben ser tratados*** *nuevamente con docetaxel.*

- **Reacciones cutáneas**

Se han observado eritema cutáneo localizado de las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies) con edema seguidos por descamación.

- **Retención de líquidos**

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

- **Pacientes con insuficiencia hepática**

En los pacientes tratados con docetaxel a 100mg/m² como agente único que presentan niveles séricos de transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas severas como muertes tóxicas incluyendo septicemia y hemorragia gastrointestinal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia.
La dosis recomendada de docetaxel en los pacientes con pruebas de la función hepática elevadas (LFT) es de 75mg/m². Se deben controlar las LFT en la condición basal y antes de cada ciclo.
En los pacientes con nivel sérico de bilirrubina >LSN y/o ALT y AST >3,5 veces el LSN concomitante con niveles séricos de fosfatasa alcalina >6 veces el LSN, no se puede recomendar una reducción de la dosis y no se debe utilizar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.
No se dispone de datos en los pacientes con deterioro hepático tratados con docetaxel en terapia combinada.

- **Sistema nervioso**

Se ha observado el desarrollo de signos y/o síntomas neurosensoriales severos y requieren reducción de la dosis.

- **Toxicidad cardíaca**

Se ha observado insuficiencia cardíaca en los pacientes que reciben TAXOTERE® en combinación con trastuzumab, particularmente después de una quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderada a severa y estuvo asociada a muerte (véase: *"Reacciones Adversas"*).

- **Leucemia**

En el tratamiento complementario para cáncer de mama, el riesgo de mielodisplasia tardía o leucemia mieloide requiere seguimiento hematológico (véase: *"Reacciones Adversas"*).

- **Pacientes de edad avanzada**

Un análisis de los datos de seguridad en los pacientes de más de 60 años de edad tratados con terapia combinada de TAXOTERE®+capecitabina mostró un aumento en la incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento, eventos adversos serios relacionados con el tratamiento y abandonos prematuros del tratamiento debido a eventos adversos en comparación con los pacientes menores de 60 años de edad.
La proporción de pacientes de edad avanzada fue 5,5% y 6,6% en los regímenes AC-TH y TCH, respectivamente y es demasiado limitada para permitir extraer conclusiones acerca de los eventos adversos que se presentan según la edad (<65 años contra ≥65 años).
En un estudio realizado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que nunca recibieron quimioterapia previa (TAX 326), 148 pacientes del grupo tratado con TAXOTERE®+cisplatino tenían 65 años de edad o más, y 15 pacientes tenían 75 años de edad y más; no se observaron diferencias generales en la efectividad cuando los pacientes mayores fueron comparados con los pacientes de menor edad. En los pacientes de edad avanzada del grupo tratado con TAXOTERE®+cisplatino, hubo una tendencia a presentar más diarrea y neurotoxicidad grado 3/4 (ambas fueron más frecuentes y severas) en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino.
El grupo tratado con TAXOTERE®+cisplatino, 114 pacientes tenían 65 años de edad o más, y 15 pacientes tenían 75 años de edad y más. En este grupo, hubo una tendencia a presentar más diarrea, e infección grado 3/4, y una tendencia a presentar menos náuseas/vómitos, eventos de neurotoxicidad y neurosensoriales en comparación con el grupo tratado con vinorelbina+cisplatino.
De los 333 pacientes tratados con TAXOTERE® cada tres semanas en el estudio de cáncer de próstata (TAX 327), 209 pacientes tenían 65 años de edad o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. No se identificaron diferencias en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes de menor edad. En los pacientes tratados con TAXOTERE® cada tres semanas, la incidencia de anemia, infección, cambios en las uñas, anorexia, pérdida de peso aumentó un ≥10% en los pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes de menor edad.

Entre los 221 pacientes tratados con TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico (TAX325), 54 tenían 65 años de edad o más y 2 pacientes eran mayores de 75 años. En este estudio, el número de pacientes que tenían 65 años de edad o más no fue suficiente para determinar si respondían de manera diferente a los pacientes de menor edad. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes de menor edad. La incidencia de los siguientes eventos adversos (todos los grados): letargo, estomatitis, diarrea, neutropenia febril/infección neutropénica aumentó un ≥10% en los pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes de menor edad. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deben ser estrechamente monitoreados.
Entre los 174 y 251 pacientes que recibieron el tratamiento de inducción con TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TPF) para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en los estudios TAX 323 y TAX 324, solamente 18 (10%) y 32 (13%) pacientes tenían 65 años de edad o más, respectivamente. El número de pacientes de edad avanzada que recibieron este régimen no fue suficiente para determinar si los pacientes geriátricos respondieron de manera diferente a los pacientes de menor edad.

Interacciones medicamentosas
Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel se puede modificar con la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina. Como consecuencia, se debe tener precaución al tratar pacientes con estos fármacos como terapia concomitante dado que existe la posibilidad de una significativa interacción.
Docetaxel posee una elevada unión a proteínas plasmáticas (>95%).
Si bien no se han investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con medicaciones administradas concomitantemente, los medicamentos con fuerte unión a proteínas plasmáticas *in vitro* como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol y valproato sódico no afectaron la unión de docetaxel a proteínas plasmáticas. Además, dexametasona no afecta la unión de docetaxel a proteínas plasmáticas. Docetaxel no afecta la unión de la digoxina a proteínas plasmáticas..
Las investigaciones *in vivo* muestran que se debe tener precaución al administrar ketoconazol a los pacientes como terapia concomitante dado que existe la posibilidad de una interacción significativa.
Docetaxel se debe administrar con precaución en los pacientes que reciben concomitantemente inhibidores de la proteasa (por ej., ritonavir) que son inhibidores y sustratos del citocromo P450-3A.

Carcinogénesis
No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Mutagénesis
Docetaxel demostró ser mutagénico en las pruebas de micronúcleo y aberración cromosómica *in vitro* en células CHO-K1 y en las pruebas de micronúcleo *in vivo* en ratón. Sin embargo, no indujo mutagenia en la prueba de Ames o el ensayo de mutación genética CHO/HGPRT. Estos resultados coinciden con la actividad farmacológica de docetaxel.

Deterioro de la fertilidad
Los efectos adversos en los testículos observados en los estudios de toxicidad en roedores sugieren que docetaxel puede perjudicar la fertilidad masculina.

Embarazo
Docetaxel demostró ser tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos y ratas, y reducir la fertilidad en las ratas.
Docetaxel puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Por lo tanto, docetaxel no se debe usar durante el embarazo.
Se debe recomendar a las mujeres en edad de procrear que estén recibiendo docetaxel, que deben evitar quedar embarazadas, e informen al médico tratante de inmediato en caso de que esto ocurriera.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

Lactancia
Se desconoce si docetaxel se excreta en la leche humana.
Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes, se debe interrumpir la lactancia durante el tiempo que dure el tratamiento con docetaxel.

REACCIONES ADVERSAS
Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde:
Muy común ≥10%; Común ≥1 y <10%; Poco común ≥0,1 y <1%; Raro ≥0,01 y <0,1%; Muy raro <0,01%, Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos existentes).

1. Estudios clínicos
Se obtuvieron las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel a partir de los pacientes tratados con docetaxel como agente único o en terapia combinada; estos pacientes tenían LFT normales en la condición basal. El siguiente texto describe las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con docetaxel como agente único a 100mg/m², en estudios clínicos y estudios postcomercialización.
A menos que se indique lo contrario, las tablas presentan un resumen de los siguientes grupos: entre los pacientes que recibieron docetaxel como monoterapia, 1312 pacientes recibieron 100mg/m² y 121 pacientes recibieron 75mg/m² de TAXOTERE®, 258 pacientes recibieron 75mg/m² de TAXOTERE® con 50mg/m² de doxorubicina. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI y los términos COSTART.

- **Hematología**

Supresión de médula ósea y otras reacciones adversas hematológicas a docetaxel incluyen:
La neutropenia (en los pacientes que no recibieron G-CSF) (96,6%), la reacción adversa más frecuente, fue reversible y no acumulativa. La mediana de los días transcurridos hasta el punto más bajo fue 7 días y la duración media de la neutropenia severa (<500 células/mm³) (76,4%) fue 7 días. Se presentaron neutropenia febril (11,8%) e infecciones severas (4,6%) asociadas a un recuento de neutrófilos <500/mm³, episodios infecciosos (20%) (5,7% severos incluyendo septicemia y neumonía, fatales en el 1,7%). También se informaron trombocitopenia <100.000/mm³ (7,8%), (0,2% severa), episodios de sangrado (2,4%) [rara vez asociado a trombocitopenia severa (<50.000/mm³) y anemia (<11g/dl): 90,4% (8,9% severas) (<8 g/dl)].

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad (25,9%), se presentaron en general pocos minutos después de comenzar la infusión, normalmente fueron de leve a moderadas. Los síntomas frecuentemente informados fueron rubefacción, exantema con o sin prurito, opresión de pecho, dolor de espalda, disnea y fiebre farmacológica o escalofríos. Las reacciones severas (5,3%) se resolvieron después de interrumpir la infusión y el tratamiento adecuado.

- **Reacciones cutáneas**

Las reacciones cutáneas reversibles (56,6%) fueron en general de leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por un exantema incluyendo erupciones localizadas principalmente en pies, manos, (incluyendo síndrome de pies y manos severo), pero también en brazos, rostro o tórax, y estuvieron frecuentemente asociadas a prurito.
Las erupciones en general se presentaron dentro de la semana después de la infusión de docetaxel. Se informaron menos frecuentemente (5,9%), síntomas severos como erupciones seguidas por descamación que rara vez generaron la interrupción o discontinuación del tratamiento con docetaxel. Los trastornos en las uñas (27,9%) se caracterizaron por hipo- o hiperpigmentación, dolor y onicólisis.
En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

- **Retención de líquidos**

Las reacciones adversas de retención de líquidos se obtuvieron a partir de un análisis retrospectivo de 92 pacientes tratados con docetaxel como agente único, 100mg/m², que también recibieron el régimen de premedicación de 3 días.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

Se observó retención de líquidos en el 64,1% (6,5% severas) de los pacientes que recibieron 3 días de premedicación. Se han informado eventos tales como edema periférico y menos frecuentemente derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico generalmente comienza en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 Kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y severidad (véase: *"Precauciones"*).
En los pacientes tratados con docetaxel como agente único, a 100mg/m², la dosis acumulativa media hasta la interrupción del tratamiento fue más de 1000mg/m² y el tiempo medio transcurrido hasta la reversibilidad de la retención de líquidos fue 16,4 semanas (rango 0 a 42 semanas). La aparición de retención moderada y severa se retrasa (dosis acumulativa media: 818,9mg/m²) en los pacientes con premedicación en comparación con los pacientes sin premedicación (dosis acumulativa media: 489,7mg/m²); sin embargo, se ha informado en algunos pacientes durante los primeros cursos de tratamiento. La retención de líquidos no estuvo acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

- **Gastrointestinales**

Se han informado los siguientes efectos gastrointestinales:

- Náuseas: 40,5% (4% severas)
- Vómitos: 24,5% (3% severos)
- Diarrea: 40,6% (4% severa),
- Dolor abdominal: 7,3% (1% severo)
- Anorexia: 16,8%
- Constipación: 9,8% (0,2% severa)
- Estomatitis: 41,8% (5,3% severa)
- Esofagitis: 1% (0,4% severa)
- Alteración del gusto: 10,1% (0,07% severa)
- Sangrado gastrointestinal: 1,4% (0,3% severo)

- **Neurológicos**

Se presentaron signos y/o síntomas neurosensoriales de leves a moderados en el 50% de los pacientes. Se observaron síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor incluyendo ardor) en el 4,1% de los pacientes con cáncer de mama metastásico, y generaron la interrupción del tratamiento en el 2%. Los eventos neuromotores (13,8% con un 4% severos) se caracterizaron principalmente por debilidad. Cuando se presentan estos síntomas, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, se debe interrumpir el tratamiento (véase: *"Posología"*).
Los pacientes que presentaron neurotoxicidad en los estudios clínicos y de los cuales se cuenta con la información de seguimiento sobre la resolución completa del evento, presentaron reversión espontánea de los síntomas con una media de 81 días desde la aparición (rango: 0 a 741 días).

- **Cardiovasculares**

Los eventos cardiovasculares consistieron en:

- Hipotensión (3,8%)
- Disritmia (4,1%)
- Hipertensión (2,4%)
- Insuficiencia cardíaca (0,5%)

- **Hepáticos**

En los pacientes tratados a 100mg/m² como agente único, se observaron aumentos en los niveles séricos de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN en menos del 5% de los pacientes.

- **Otros**

- Alopecia (79% con 0,5% severa)
- Astenia (62,6% con 11,2% severa)
- Artralgias (8,6%)
- Mialgias (20%)
- Disnea (16,1% con 2,7% severa)

sanofi-aventis Argentina S.A.

- Dolor generalizado o localizado (16,5% con 0,8% severo), incluyendo dolor de pecho (4,5% con 0,4% severo) sin afección cardíaca o respiratoria
- Reacciones en el lugar de infusión, en general leves en el 5,6% de los pacientes y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación e hinchazón de la vena.

En general, el patrón de eventos adversos observado en los pacientes tratados con TAXOTERE® en combinación con doxorubicina es similar al de los tratados con TAXOTERE® como monoterapia.

1.1. Tratamiento combinado con TAXOTERE® en el tratamiento complementario de cáncer de mama operable con ganglios positivos y alto riesgo de ganglios negativos

La siguiente tabla presenta eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) observados en 744 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, que fueron tratados con 75mg/m² de TAXOTERE® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

Tabla 2 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (TAX 316)

	75 mg/m² de TAXOTERE® + 50 mg/m² de doxorubicina + 500 mg/m² de ciclofosfamida n = 744	
Sistema corporal	**Todos los grados**	**Grado 3/4**
Evento adverso	**(%)**	**(%)**
Infecciones e Infestaciones		
Infecciones	29,2	3,2
Infección neutropénica	17,3	N/A
Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo		
Anemia	92,1	4,2
Neutropenia	71,8	65,3
Trombocitopenia	39,5	2,0
Neutropenia febril	24,6	N/D
Trastornos del Sistema Inmune		
Reacciones de hipersensibilidad	9,0	0,9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	19,9	2,2
Trastornos del Sistema Nervioso		
Disgeusia	27,3	0,7
Neuropatía sensorial periférica	23,1	0,0
Neuropatía motora periférica	2,7	0,0
Síncope	0,4	0,0
Somnolencia	0,3	0,0
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	3,8	0,0
Aumento del lagrimeo	10,1	0,1
Trastornos cardíacos		
Arritmias cardíacas	2,8	0,3
Trastornos vasculares		
Sofocos	21,4	0,9
Hipotensión	1,5	0,0
Flebitis	0,9	0,0
Linfoedema	0,3	0,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	3,0	0,0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	80,4	5,1
Estomatitis	68,4	7,1
Vómitos	42,5	4,3
Diarrea	30,9	3,2
Constipación	24,5	0,4

sanofi-aventis Argentina S.A. Verónica N. Aguilar Farmacéutica M.N. 11.956 Directora Técnica

Dolor abdominal	6,5	0,5
Trastomos de la piel y tejido subcutáneo		
Alopecia	97,7	N/D
Trastornos de la piel	16,1	0,7
Trastomos ungueales	18,4	0,4
Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	22,8	0,8
Artralgia	15,1	0,4
Trastomos mamarios y del Sistema Reproductivo		
Amenorrea	26,2	N/D
Trastomos generales y condiciones en el sitio de administración		
Astenia	79,2	11,0
Fiebre en ausencia de infección	36,6	N/D
Edema periférico	26,6	0,4
Investigaciones		
Aumento de peso	12,5	0,0
Disminución de peso	2,6	0,3

- **Fiebre e infección**

Se observó fiebre con ausencia de infección en el **36,6%** de los pacientes y se observó infección en el **29,2% (G 3/4: 3,2%)** de los pacientes tratados con TAC durante el período en estudio. No se observaron muertes debido a septicemia durante el período en estudio.

- **Eventos gastrointestinales**

Además de los eventos gastrointestinales reflejados en la tabla anterior, se informó que 7 pacientes presentaron colitis/enteritis/perforación de intestino grueso. Dos de estos pacientes debieron interrumpir el tratamiento; no se presentaron muertes debido a estos eventos durante el período de tratamiento.

- **Eventos cardiovasculares**

Se informaron los siguientes eventos cardiovasculares emergentes del tratamiento, durante el período en estudio: arritmias, todos los grados (6,2%), hipotensión, todos los grados (1,9%) e insuficiencia cardíaca congestiva / ICC (3,5%). Veintiséis pacientes del grupo de tratado con TAC, desarrolló ICC durante el período en estudio, con la mayoría de los casos informados en el período de seguimiento. ICC produjo muerte en 2 pacientes tratados con TAC y en 4 pacientes tratados con FAC. El riesgo de ICC es mayor en el grupo tratado con TAC, en el primer año.

- **Leucemia mieloide aguda (LMA)/Síndrome mielodisplásico**

Se presentó LMA en 3 de 744 (0,4%) pacientes que recibieron TAXOTERE®, doxorubicina, y ciclofosfamida y en 1 de 736 (0,1%) pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. Un paciente tratado con TAC murió debido a LMA, durante el período de seguimiento.

- **Otras reacciones persistentes**

Se observó que los siguientes eventos perduraban durante un tiempo de seguimiento medio de 55 meses: alopecia (22/687), amenorrea (133/233), neurosensoriales (9/73) y edema periférico (18/112).

Los eventos adversos más comunes persistentes en el período de seguimiento en pacientes tratados con TAC, fueron: alopecia (92,3%); astenia (31,7%); y amenorrea (27,2%). Entre los eventos adversos que persistieron durante el período de seguimiento en >1% de los pacientes, la mayoría de los eventos fueron resueltos; sin embargo, amenorrea (59,9%) y linfoedema (54,5%) se mantuvieron constantes en pacientes tratados con TAC.

La siguiente tabla presenta los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) observados en 532 pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos, que fueron tratados con 75 mg/m² de TAXOTERE® cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.598
Directora Técnica

Tabla 3 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (GEICAM 9805)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Veronica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.656
Directora Técnica

Sistema corporal Evento adverso	75mg/m² de TAXOTERE® + 50mg/m² de doxorubicina + 500mg/m² de ciclofosfamida % n = 532 Todos los grados (%)	Grado ¾ (%)
Infecciones e Infestaciones		
Infección	15,4	1,1
Infección Neutropénica	6,6	1,3
Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo		
Anemia	94,7	1,3
Neutropenia	71,1	50,8
Trombocitopenia	12,0	1,1
Neutropenia Febril	9,6	N/D
Trastornos del Sistema Inmune		
Hipersensibilidad	3,6	0,2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Anorexia	16,2	0,6
Trastornos del Sistema Nervioso		
Disgeusia	15,8	0,6
Neuropatía sensorial periférica	14,7	0,2
Neuropatía motora periférica	2,3	0
Síncope	0,6	0
Neurotoxicidad	0,6	0
Somnolencia	0,2	0
Trastornos oculares		
Conjuntivitis	20,1	0,2
Aumento del lagrimeo	5,1	0
Trastornos cardíacos		
Arritmia	2,1	0,2
Trastornos vasculares		
Sofocos	13,3	0
Hipotensión	0,8	0
Flebitis	1,1	0
Linfoedema	0,8	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	2,1	0
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	70,7	4,9
Estomatitis	54,5	4,5
Vómitos	54,3	4,1
Diarrea	26,3	3,6
Constipación	19,7	0,8
Dolor abdominal	12,0	0,2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	95,3	0,2
Trastornos de la piel	16,5	0,6
Trastornos ungueales	19,7	0,6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Mialgia	19,4	0,6
Artralgia	16,4	0
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo		
Amenorrea	20,3	N/D
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Astenia	72,0	8,5
Pirexia (fiebre en ausencia de infección)	17,9	N/D
Edema periférico	16,4	0
Investigaciones		

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Aumento de peso	3,4	0
Disminución de peso	0,8	0

La siguiente tabla muestra que la incidencia de neutropenia grado 4, neutropenia febril e infección neutropénica disminuyó en los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF después de que se indicara como obligatoria en el grupo de TAC.

Tabla 4 - Complicaciones neutropénicas en los pacientes que reciben TAC con o sin profilaxis primaria con G-CSF (GEICAM 9805)

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

De los 532 pacientes tratados con TAC, 28,2% experimentó eventos severos y EAET. Se realizaron reducciones de la dosis debido a toxicidad hematológica en el 1,5% de los ciclos. El 4,7% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos; la fiebre con ausencia de infección y la neutropenia fueron los motivos más comunes de los abandonos. No hubo pacientes fallecidos dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del tratamiento de estudio. No se consideró a ninguna muerte como relacionada con TAXOTERE®.

Fiebre e infección
No se observaron muertes debido a septicemia.
Eventos gastrointestinales
No se informaron casos de colitis/enteritis/perforación de intestino grueso. En la tabla anterior se reflejan otros eventos gastrointestinales.
Eventos cardiovasculares
A los 77 meses de seguimiento medio se informó que un paciente tenía insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La condición se resolvió.
Leucemia aguda / Síndrome mielodisplásico
En un tiempo de seguimiento medio de 77 meses, se presentó leucemia aguda en 1 de 532 (0,2%) pacientes que recibieron TAXOTERE®, doxorubicina, y ciclofosfamida. No se informaron casos en los pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. No hubo pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.
Otras reacciones persistentes
Se observó que los siguientes eventos perduraban en un tiempo de seguimiento medio de 77 meses: alopecia (n=3/49), amenorrea (n=7/18), linfoedema (4/5), neuropatía sensorial periférica (3/10).

1.2 Tratamiento combinado con TAXOTERE® y capecitabina para el cáncer de mama
En la terapia combinada de TAXOTERE®+capecitabina los efectos no deseados más frecuentes relacionados con el tratamiento (≥5%) informados en un estudio fase III en pacientes con cáncer de mama que fracasaron con el tratamiento con la antraciclina se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 5 - Resumen de los eventos adversos al menos remotamente relacionados informados en ≥ 5% de los pacientes tratados con la terapia combinada de TAXOTERE® y capecitabina.

	Capecitabina con docetaxel (n=251)	
Área corporal **Evento adverso**	Total %	Grado 3/4 %
Gastrointestinales		
Estomatitis	**67**	**18**
Diarrea	**64**	**14**

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11956
Directora Técnica

Náuseas	43	6
Vómitos	33	4
Constipación	14	1
Dolor abdominal	14	2
Dispepsia	12	–
Dolor abdominal superior	9	–
Sequedad bucal	5	–
Piel y subcutáneo		
Síndrome de pies y manos	63	24
Alopecia	41	6
Alteraciones ungueales	14	2
Dermatitis	8	–
Exantema	8	< 1
Decoloración de las uñas	6	–
Onicólisis	5	1
General		
Astenia	23	3
Pirexia	21	1
Fatiga	21	4
Debilidad	13	1
Dolor en extremidades	9	< 1
Letargo	6	–
Dolor	6	–
Neurológicos		
Alteración del gusto	15	< 1
Parestesia	11	< 1
Mareos	9	–
Dolor de cabeza	7	< 1
Neuropatía periférica	5	–
Metabolismo		
Anorexia	12	1
Disminución del apetito	10	–
Deshidratación	8	2
Disminución de peso	6	–
Ojos		
Aumento del lagrimeo	12	–
Musculoesqueléticos		
Mialgia	14	2
Artralgia	11	1
Dolor de espalda	7	1
Cardiovasculares		
Edema de extremidades inferiores	14	1
Respiratorios		
Dolor de garganta	11	2
Disnea	7	1
Tos	6	< 1
Epistaxis	5	< 1
Infección		
Candidiasis oral	6	< 1

Tabla 6 – Las anormalidades de laboratorio grado 3 y 4 frecuentes fueron:

Evento adverso Anormalidades de laboratorio (de acuerdo con NCI/CTC)	Capecitabina con docetaxel (n=251) Grado 3/4 %
Neutropenia	63
Anemia	10
Trombocitopenia	3
Hiperbilirrubinemia	9

sanofi-aventis Argentina S.A.
[illegible] M. Aguilar
[illegible] M.N. 1.556
Directora Técnica

1.3 Tratamiento combinado con TAXOTERE® y trastuzumab para el cáncer de mama
La siguiente tabla presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en ≥10% de los pacientes tratados con TAXOTERE® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico:

Tabla 7 - Tabla que presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en ≥10% de los pacientes tratados con TAXOTERE® y trastuzumab para el cáncer de mama metastásico

Área corporal	Evento adverso	TAXOTERE® más trastuzumab n=92 (%)
Trastornos generales y del lugar de administración	astenia	**45**
	fatiga	**24**
	inflamación de mucosas	**23**
	pirexia	**29**
	dolor	**12**
	letargo	**7**
	dolor de pecho	**11**
	enfermedad pseudogripal	**12**
	escalofríos violentos	**11**
Piel y trastornos del tejido subcutáneo	alopecia	**67**
	alteraciones ungueales	**17**
	exantema	**24**
	eritema	**23**
	edema periférico	**40**
Retención de líquidos	aumento de peso	**15**
	linfoedema	**11**
	náuseas	**43**
	diarrea	**43**
	vómitos	**29**
Trastornos gastrointestinales	constipación	**27**
	estomatitis	**20**
	dolor abdominal	**12**
	dispepsia	**14**
	parestesia	**32**
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	**21**
	disgeusia	**14**
	hipoestesia	**11**
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	neutropenia febril o septicemia neutropénica	**23**
	nasofaringitis	**15**
	mialgia	**27**
	artralgia	**27**
Musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo	dolor en extremidades	**16**
	dolor de espalda	**10**
	dolor de huesos	**14**
	tos	**13**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea	**14**
	dolor faringolaríngeo	**16**
	epistaxis	**18**
	rinorrea	**12**
Trastornos de los ojos	aumento del lagrimeo	**21**
	conjuntivitis	**12**
Trastornos del metabolismo y la nutrición	anorexia	**22**
Trastornos psiquiátricos	insomnio	**11**
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	toxicidad ungueal	**11**

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.356
Directora Técnica

Hubo una mayor incidencia de SAE (40% contra 31%) y AE grado 4 (34% contra 23%) en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia con TAXOTERE®.

- **Toxicidad cardíaca**

Se informó insuficiencia cardíaca sintomática en el 2,2% de los pacientes que recibieron TAXOTERE® más trastuzumab en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron TAXOTERE® solo. En el grupo tratado con TAXOTERE® más trastuzumab, el 64% había recibido previamente una antraciclina como tratamiento complementario, en comparación con el 55% del grupo tratado con docetaxel solo.

- **Toxicidad hematológica**

Se informó neutropenia grado 3/4 en el 32% de los pacientes que recibieron TAXOTERE® más trastuzumab.

1.4 Tratamiento combinado con TAXOTERE® para el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que recibieron ya sea AC-TH o TCH

Tabla 8 - Eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de estudio, que se presentaron en cualquier momento durante el estudio: población de seguridad (incidencia ≥5% de EA no cardíacos; incidencia ≥1% de EA cardíacos)

Evento adverso (términos de NCI-CTC)	AC-TH n = 1068		TCH n = 1056	
	General n (%)	Grado 3/4 n (%)	General n (%)	Grado 3/4 n (%)
Alopecia	1047 (98,0)	0	1012 (95,8)	0
Hemoglobina[b]	1036 (97,0)	34 (3,2)	1017 (96,3)	61 (5,8)
Náuseas	931 (87,2)	57 (5,3)	853 (80,8)	49 (4,6)
Leucocitos[b]	929 (87,0)	643 (60,2)	877 (83,0)	507 (48,0)
Neutrófilos[b]	922 (86,3)	761 (71,3)	859 (81,3)	696 (65,9)
Fatiga	868 (81,3)	71 (6,6)	849 (80,4)	73 (6,9)
Estomatitis/faringitis	694 (65,0)	32 (3,0)	547 (51,8)	15 (1,4)
Vómitos	591 (55,3)	68 (6,4)	416 (39,4)	32 (3,0)
SGPT (ALT)[b]	579 (54,2)	19 (1,8)	561 (53,1)	25 (2,4)
Retención de líquidos[b,c]	558 (52,2)	16 (1,5)	539 (51,0)	15 (1,4)
Mialgia	544 (50,9)	52 (4,9)	353 (33,4)	15 (1,4)
Diarrea	484 (45,3)	55 (5,1)	589 (55,8)	52 (4,9)
Neuropatía sensorial	478 (44,8)	20 (1,9)	316 (29,9)	6 (0,6)
SGOT (AST)	454 (42,5)	9 (0,8)	401 (38,0)	11 (1,0)
Artralgia	424 (39,7)	32 (3,0)	230 (21,8)	11 (1,0)
Cambios en las uñas	423 (39,6)	0	246 (23,3)	0
Plaquetas[b]	350 (32,8)	13 (1,2)	667 (63,2)	57 (5,4)
Menstruación irregular	311 (29,1)	213 (19,9)	340 (32,2)	226 (21,4)
Alteración del gusto	290 (27,2)	0	312 (29,5)	0
Constipación	289 (27,1)	10 (0,9)	232 (22,0)	6 (0,6)
Exantema/descamación	277 (25,9)	14 (1,3)	241 (22,8)	4 (0,4)
Sofocos/rubor	230 (21,5)	0	192 (18,2)	0
Lagrimeo	228 (21,3)	3 (0,3)	109 (10,3)	0
Fosfatasa alcalina[b]	206 (19,3)	3 (0,3)	215 (20,4)	3 (0,3)
Anorexia	205 (19,2)	5 (0,5)	222 (21,0)	5 (0,5)
Dispepsia/ardor estomacal	203 (19,0)	3 (0,3)	211 (20,0)	4 (0,4)
Dolor de cabeza	175 (16,4)	6 (0,6)	160 (15,2)	3 (0,3)
Disnea	166 (15,5)	16 (1,5)	157 (14,9)	18 (1,7)
Aumento de peso	159 (14,9)	3 (0,3)	154 (14,6)	2 (0,2)
Infección sin neutropenia	135 (12,6)	20 (1,9)	98 (9,3)	16 (1,5)
Dolor o calambre abdominal	132 (12,4)	4 (0,4)	141 (13,4)	5 (0,5)
Insomnio	119 (11,1)	1 (0,1)	93 (8,8)	0
Neutropenia febril	116 (10,9)	116 (10,9)	103 (9,8)	103 (9,8)
Fiebre (sin neutropenia)	116 (10,9)	4 (0,4)	70 (6,6)	3 (0,3)
Reacción alérgica/hipersensibilidad	105 (9,8)	15 (1,4)	139 (13,2)	26 (2,5)
Dolor de huesos	104 (9,7)	4 (0,4)	67 (6,3)	1 (0,1)

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica [illegible] Aguilar
Farmacéutica [illegible]
Director Técnico

Infección con neutropenia grado 3/4	98 (9,2)	98 (9,2)	81 (7,7)	81 (7,7)
Dolor[d]	86 (8,1)	4 (0,4)	57 (5,4)	0
Conjuntivitis	86 (8,1)	0	35 (3,3)	0
Mareos/aturdimiento	78 (7,3)	7 (0,7)	70 (6,6)	4 (0,4)
Creatinina[b]	72 (6,7)	5 (0,5)	102 (9,7)	6 (0,6)
Reacción cutánea en manos/pies	72 (6,7)	15 (1,4)	29 (2,7)	0
Epistaxis	72 (6,7)	0	104 (9,8)	4 (0,4)
Pérdida de peso	71 (6,6)	0	56 (5,3)	1 (0,1)
Sequedad en la piel	69 (6,5)	0	41 (3,9)	0
Tos	66 (6,2)	2 (0,2)	36 (3,4)	0
Rinitis[d]	64 (6,0)	1 (0,1)	47 (4,5)	0
Escalofríos violentos, escalofrios	63 (5,9)	0	54 (5,1)	0
Infección con agente desconocido	59 (5,5)	59 (5,5)	38 (3,6)	38 (3,6)
Neuropatía motora	57 (5,3)	4 (0,4)	38 (3,6)	3 (0,3)
Bilirrubina[b]	54 (5,1)	4 (0,4)	61 (5,8)	4 (0,4)
Reacción en el lugar de inyección	50 (4,7)	1 (0,1)	61 (5,8)	2 (0,2)
Sequedad bucal	43 (4,0)	0	29 (2,7)	0
Función ventricular izquierda	37 (3,5)	5 (0,5)	15 (1,4)	1 (0,1)
Palpitaciones	36 (3,4)	0	47 (4,5)	0
Taquicardia sinusal	19 (1,8)	0	23 (2,2)	0
Hipotensión	10 (0,9)	0	13 (1,2)	2 (0,2)

AC-TH: doxorrubicina y ciclofosfamida, seguido de TAXOTERE® en combinación con trastuzumab y carboplatino.
[b] Independientemente de la causalidad
[c] El evento adverso retención de líquidos se define como "sólo edema", o "sólo aumento de peso", o "edema y aumento de peso", o "edema y edema pulmonar", o "edema + aumento de peso + edema de pulmón". "Retención de líquidos" corresponde al término "edema" en NCI-CTC
[d] Terminología COSTART

La incidencia acumulativa a los 3 años de todos los eventos cardíacos sintomáticos fue 2,36% y 1,16% en los grupos de AC-TH y TCH, respectivamente (contra 0,52% en el grupo de control de AC-T, véase *"Farmacodinamia"*). La incidencia acumulativa a los 3 años de eventos de ICC (grado 3 o 4) fue 1,9% y 0,4% en los grupos de AC-TH y TCH, respectivamente (contra 0,3% en el grupo de control de AC-T).

1.5 Tratamiento combinado con TAXOTERE® en el cáncer de pulmón de células no pequeñas
A continuación se muestran los eventos adversos relacionados con el tratamiento, clínicamente importantes. En esta tabla se incluyen los datos de seguridad de un total de 807 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no resecable, estadío IIIB o IV y sin antecedentes de quimioterapia previa que fueron tratados en los grupos de terapia combinada con TAXOTERE® de un estudio controlado randomizado, abierto, de tres grupos. Estas reacciones se describen mediante los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI y se consideran como posible o probablemente relacionados con el tratamiento de estudio, excepto las toxicidades hematológicas o si se indica lo contrario.

Tabla 9 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que están recibiendo TAXOTERE® en combinación con Cisplatino (Cis) o Carboplatino (Cb)

Evento adverso		TAXOTERE®75 +Cis 75 n=406 %	TAXOTERE®75 + Cb (ABC 6 mg/ml.min) n=401 %
Hematología			
Neutropenia[d,c]			
	Todas	91,1	85,8
	Grado 3/4	74,8	74,4
Anemia			
	Todas	88,6	89,5
	Grado 3/4	6,9	10,5

Trombocitopenia [c]		
Todas	14,9	25,1
Grado 3/4	2,7	7,0
Infección		
Todas	14,3	19,5
Grado 3/4	5,7	7,7
Fiebre en ausencia de infección		
Todas	17,2	16,5
Grado 3/4	1,2	0,5
Neutropenia febril[c]	4,9	3,7
Reacción de hipersensibilidad [a]		
Todas	10,6	10,2
Grado 3/4	2,5	2,0
Cutáneas		
Alteraciones ungueales [b]		
Todas	13,3	9,7
Todos los EA severos	0,7	0,0
Piel		
Todas	11,1	14,0
Grado 3/4	0,2	0,2
Retención de líquidos [b]		
Todas	25,9	18,7
Todos los EA severos	0,7	1,0
Gastrointestinales		
Náuseas/Vómitos		
Todas	73,9	55,6
Grado 3/4	12,1	7,0
Diarrea		
Todas	41,1	29,7
Grado 3/4	6,4	4,5
Anorexia [b]		
Todas	28,8	19,7
Todos los EA severos	4,9	2,5
Estomatitis		
Todas	23,4	24,7
Grado 3/4	2,0	0,2
Constipación	9,4	6,5
Neurológicos		
Neurosensoriales		
Todas	40,4	22,9
Grado 3/4	3,7	0,7
Neuromotores		
Todas	12,8	10,2
Grado 3/4	2,0	2,0
Otros		
Alopecia		
Todas	73,6	68,3
Grado 3	0,7	1,0
Astenia [b]		
Todas	51,5	45,9
Todos los EA severos	9,9	6,7
Mialgia [b]		
Todas	13,8	12,2
Todos los EA severos	0,5	0,5
Reacciones en el lugar de infusión	6,2	6,7
Dolor	5,4	6,2

[a] *Reemplaza en término "Alergia" del NCI*
[b] *Sistema de terminología y gradación COSTART*
[C] *Incidencias presentadas independientemente de su relación*

[d] *Ciclos donde los pacientes recibieron G-CSF (factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos), fueron considerados no evaluables para neutropenia, a menos que ésta fuera igual a Grado 4*

1.6 Tratamiento combinado con TAXOTERE® en pacientes con cáncer de próstata
Los siguientes datos se basan en la experiencia de 332 pacientes, que fueron tratados con 75mg/m² de TAXOTERE® cada 3 semanas en combinación con la dosis de 5mg de prednisona o prednisolona por vía oral dos veces al día.

Tabla 10 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes con cáncer de próstata que recibieron TAXOTERE® en combinación con prednisona o prednisolona (TAX 327)

	75 mg/m² de TAXOTERE® cada 3 semanas + 5 mg de prednisona (o prednisolona) dos veces al día n = 332 %	
Evento adverso	Todos	G 3/4
Anemia	**66,5**	**4,9**
Infección	**12,0**	**3,3**
Neutropenia	**40,9**	**32,0**
Trombocitopenia	**3,4**	**0,6**
Neutropenia febril	**2,7**	-
Epistaxis	**3,0**	**0,0**
Reacciones alérgicas	**6,9**	**0,6**
Retención de líquidos	**24,4**	**0,6**
Neuropatía sensorial	**27,4**	**1,2**
Neuropatía motora	**3,9**	**0,0**
Alopecia	**65,1**	-
Cambios en las uñas	**28,3**	**0,0**
Exantema/Descamación	**3,3**	**0,3**
Náuseas	**35,5**	**2,4**
Diarrea	**24,1**	**1,2**
Estomatitis/Faringitis	**17,8**	**0,9**
Alteración del gusto	**17,5**	**0,0**
Vómitos	**13,3**	**1,2**
Anorexia	**12,7**	**0,6**
Tos	**1,2**	**0,0**
Disnea	**4,5**	**0,6**
Función ventricular izquierda	**3,9**	**0,3**
Fatiga	**42,8**	**3,9**
Mialgia	**6,9**	**0,3**
Lagrimeo	**9,3**	**0,6**
Artralgia	**3,0**	**0,3**

1.7 Tratamiento combinado con TAXOTERE® en el adenocarcinoma gástrico
Los datos de la siguiente tabla se basan en la experiencia de 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin antecedentes de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, que fueron tratados con 75mg/m² de TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tabla 11 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con adenocarcinoma gástrico que están recibiendo TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 325)

	75mg/m² de TAXOTERE® +75 mg/m² de cisplatino+750mg/m² de 5-fluorouracilo n = 221	
Evento adverso	Todos	Grado 3/4

	%	%
Anemia	**96,8**	**18,2**
Neutropenia	**95,5**	**82,3**
Fiebre con ausencia de infección	**30,8**	**1,8**
Trombocitopenia	**25,5**	**7,7**
Infección	**16,7**	**12,7**
Neutropenia febril	**15,9**	**N/D**
Infección neutropénica	**14,1**	**N/D**
Reacciones alérgicas	**9,0**	**1,8**
Retención de líquidos	**14,9**	**0,0**
Letargo	**56,1**	**18,6**
Neurosensoriales	**38,0**	**7,7**
Neuromotores	**6,3**	**1,8**
Mareos	**8,1**	**2,7**
Alopecia	**66,5**	**5,0**
Exantema/picazón	**8,1**	**0,5**
Cambios en las uñas	**8,1**	**0,0**
Descamación de la piel	**1,8**	**0,0**
Náuseas	**71,9**	**14,5**
Vómitos	**61,1**	**14,5**
Anorexia	**44,8**	**10,4**
Estomatitis	**59,3**	**20,8**
Diarrea	**74,7**	**19,5**
Constipación	**10,0**	**0,9**
Esofagitis/disfagia/odinofagia	**9,0**	**0,9**
Dolor/calambre gastrointestinal	**7,7**	**1,4**
Disritmias cardíacas	**1,8**	**0,9**
Lagrimeo	**8,1**	**0,0**
Alteración de la audición	**4,1**	**0,0**

- **Neutropenia febril o infección neutropénica**

Se presentó neutropenia febril y/o infección neutropénica en el 28,6% de los pacientes, independientemente del uso de G-CSF. Se utiliza G-CSF como profilaxis secundaria en solamente el 18,6% de los pacientes (10% de los ciclos) del grupo de TCF. La neutropenia febril y/o infección neutropénica se presentó a una incidencia menor, el 12,2% cuando los pacientes recibieron profilaxis con G-CSF, y el 26,9% sin profilaxis con G-CSF (véase: *"Posología"*).

1.8 Tratamiento combinado con TAXOTERE® en el cáncer de cabeza y cuello

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 174 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado inoperable, que fueron tratados con 75mg/m² de TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tabla 12 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que están recibiendo TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 323):

	75 mg/m² de TAXOTERE® + 75mg/m² de cisplatino + 750mg/m² de 5-fluorouracilo n=174	
Evento adverso	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	**93,1**	**76,3**
Anemia	**89,1**	**9,2**
Trombocitopenia	**23,6**	**5,2**
Infección	**15,5**	**6,3**
Fiebre con ausencia de infección	**14,4**	**0,6**
Infección neutropénica	**11,0**	**0**
Neutropenia febril[a]	**5,2**	**0**
Alergias	**2,9**	**0**
Retención de líquidos	**20,1**	**0**
Edema solamente	**12,6**	**0**
Aumento de peso solamente	**5,7**	**0**

Letargo	**37,9**	**3,4**
Neurosensoriales	**16,7**	**0,6**
Mareos	**1,1**	
Alopecia	**79,9**	**10,9**
Exantema/picazón	**8,6**	**0**
Sequedad en la piel	**5,2**	**0**
Descamación	**4,0**	**0,6**
Náuseas	**43,7**	**0,6**
Estomatitis	**42,0**	**4,0**
Diarrea	**29,3**	**2,9**
Vómitos	**25,9**	**0,6**
Anorexia	**15,5**	**0,6**
Constipación	**6,9**	**0**
Esofagitis/disfagia/odinofagia	**5,7**	**0,6**
Dolor/calambre gastrointestinal	**5,2**	**-**
Ardor estomacal	**4,0**	**-**
Sangrado gastrointestinal	**1,1**	**0,6**
Alteración del gusto y del olfato	**10,3**	**-**
Disritmia cardíaca	**0,6**	**0,6**
Isquemia de miocardio	**1,7**	**1,7**
Trastorno venoso	**1,1**	**0,6**
Mialgia	**6,3**	**0,6**
Dolor del cáncer	**1,1**	**0,6**
Lagrimeo	**1,7**	**0**
Conjuntivitis	**1,1**	**0**
Alteración de la audición	**5,7**	**0**
Pérdida de peso	**9,8**	**0**

[a] Neutropenia febril: Fiebre grado ≥2 concomitante con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos IV y/u hospitalización.

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 251 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado que fueron tratados con 75mg/m² de TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

Tabla 13 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que están recibiendo TAXOTERE® en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo. (TAX 324)

	75mg/m² de TAXOTERE® + 100mg/m² de cisplatino + 1000mg/m² de 5-fluorouracilo n=251	
Evento adverso	Todos %	Grado 3/4 %
Neutropenia	94,8	83,5
Anemia	90,0	12,4
Trombocitopenia	27,5	4,0
Infección	13,1	3,6
Fiebre con ausencia de infección	26,3	3,6
Infección neutropénica	6,5	N/D
Neutropenia febril[a]	12,1	N/D
Alergias	0,4	0,0
Retención de líquidos	13,1	1,2
Edema solamente	12,0	1,2
Aumento de peso solamente	0,4	0,0
Letargo	58,6	4,0
Neurosensoriales	11,6	1,2
Neuromotores	7,2	0,4
Mareos	9,6	2,0
Alopecia	67,7	4,0
Exantema/picazón	12,7	0,0
Sequedad en la piel	2,8	0,4
Descamación	2,0	0,0

Náuseas	75,7	13,9
Estomatitis	64,5	20,7
Diarrea	42,2	6,8
Vómitos	56,2	8,4
Anorexia	37,8	12,0
Constipación	13,9	0,4
Esofagitis/disfagia/odinofagia	21,9	12,0
Dolor/calambre gastrointestinal	6,0	1,2
Ardor estomacal	8,8	0,8
Sangrado gastrointestinal	2,0	0,4
Alteración del gusto y del olfato	19,5	0,4
Disritmia cardíaca	3,2	0,2
Isquemia de miocardio	0,8	0,8
Trastorno venoso	0,8	0,4
Mialgia	5,2	0,4
Dolor del cáncer	3,2	1,2
Lagrimeo	1,6	0,0
Conjuntivitis	0,8	0,0
Alteración de la audición	11,2	1,2
Pérdida de peso	11,2	0,0

[a] Neutropenia febril: Fiebre grado ≥2 concomitante con neutropenia grado 4 que requiere antibióticos IV y/u hospitalización.

2. Experiencias postcomercialización

- **Hipersensibilidad**

Se han informado raros casos de shock anafiláctico. Muy rara vez estos casos dieron como resultado un desequilibrio fatal en los pacientes que recibieron premedicación.

- **Cutáneas**

Se han informado muy raros casos de lupus eritematoso cutáneo y erupciones bullosas como eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y cambios pseudoesclerodérmicos generalmente precedidos por linfoedema periférico con docetaxel. En algunos casos múltiples factores como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

- **Retención de líquidos**

Rara vez se han informado deshidratación y edema pulmonar.

- **Gastrointestinales**

Se han informado raros casos de apariciones de deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han informado raros casos de íleo y obstrucción intestinal.

- **Neurológicos**

Se han observado raros casos de convulsiones o pérdida de la conciencia transitoria con la administración de docetaxel. Estas reacciones a veces se presentan durante la infusión de la droga.

- **Cardiovasculares**

Se han informado raros casos de apariciones de eventos tromboembólicos venosos e infarto de miocardio.

- **Hepáticos**

Se han informado muy raros casos de hepatitis, a veces fatal principalmente en los pacientes con trastornos hepáticos preexistentes.

- **Trastornos del oído y del laberinto**

Se han informado raros casos de ototoxicidad, trastornos de la audición y/o pérdida de la audición, incluyendo casos asociados a otras drogas ototóxicas.

- **Trastornos de los ojos**

Se han informado raros casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis y muy rara vez casos de obstrucción del conducto lagrimal que generaron excesivo lagrimeo principalmente en los pacientes que reciben otros agentes antitumorales concomitantemente.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguirre
Farmacéutica
Directora Técnica

Se han informado raros casos de trastornos visuales transitorios (destellos, fogonazos, escotomas) característicamente durante la infusión de la droga y en asociación a reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles con la interrupción de la infusión.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Se han informado síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y rara vez fenómeno de retracción actínica. Se han informado raros casos de neumonitis por radiación en los pacientes que reciben radioterapia concomitante.

- **Trastornos sanguíneos y linfáticos**

Se han informado muy raros casos de leucemia aguda mieloide y síndrome mielodisplásico en asociación a docetaxel cuando se lo utilizó en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia.

Se ha informado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo en asociación a septicemia, o falla multiorgánica.

- **Trastornos renales y urinarios**

Se han informado insuficiencia renal y falla renal, la mayoría de estos casos estuvieron asociados a drogas nefrotóxicas concomitantes.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Hubo pocos informes de sobredosis.

Manejo

En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en una unidad especializada y monitorear estrechamente las funciones vitales. Se desconoce el antídoto para la sobredosis de docetaxel. Las principales complicaciones previstas de la sobredosis podrían ser supresión de médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo antes posible después de descubrir la sobredosis.

Se deben adoptar otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (véanse al final del prospecto).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Los frascos de concentrado para infusión de TAXOTERE® se deben almacenar entre +2 y +25 °C y protegidos de la luz.

El congelado no afecta de manera adversa al producto.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

Después de abrir el frasco

Cada frasco sirve para un único uso y se debe utilizar de inmediato después de abrir.

Una vez agregado a la bolsa de infusión

Desde el punto de vista microbiológico, la reconstitución/dilución se debe realizar en condiciones asépticas y controladas.

Una vez agregado según se recomienda en la bolsa de infusión, la solución para infusión de docetaxel si se la conserva a menos de 25°C, es estable durante 6 horas. Se la debe utilizar dentro de las 6 horas (incluyendo la hora de administración de la infusión IV).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química mientras está en uso de la solución para infusión preparada según las recomendaciones, en bolsas que no son de PVC hasta 48 horas cuando se la conserva entre 2°C y 8°C.

La solución para infusión de docetaxel es una solución sobresaturada, por lo tanto puede cristalizarse con el tiempo. Si aparecen cristales, se debe dejar de usar y desechar la solución.

RECOMENDACIONES PARA EL MANIPULEO SEGURO

- TAXOTERE® es un agente antineoplásico y, al igual que otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución al manipular y preparar infusiones con TAXOTERE®.
- Se recomienda usar guantes.
- En caso de que el concentrado, la solución de premezcla o la solución para infusión de TAXOTERE® entrara en contacto con la piel, lavar de inmediato con abundante agua y jabón.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.356
Directora Técnica

- En caso de que el concentrado, la solución de premezcla o la solución para infusión de TAXOTERE® entrara en contacto con membranas mucosas, lavar de inmediato con abundante agua.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
- Puede ser necesario utilizar más de un frasco de concentrado de TAXOTERE® para obtener la dosis requerida para el paciente.
- Usando una aguja calibre 21, extraer asépticamente la cantidad requerida de solución de concentrado de TAXOTERE® (20 mg/ml) con una jeringa calibrada.
- Inyectar el volumen de concentrado requerido en una sola inyección (un solo disparo) en una bolsa de infusión de 250 ml o un frasco que contenga ya sea solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9%.
- Si se requieren dosis superiores a 200 mg de docetaxel, utilizar un mayor volumen del vehículo de infusión para no superar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar la bolsa de infusión o el frasco sacudiendo manualmente.
- La solución para infusión de TAXOTERE® se debe administrar asépticamente por vía intravenosa durante 6 horas (incluyendo la infusión de 1 hora) a temperatura ambiente (inferior a 25°C) y en condiciones de iluminación normales.
- Las soluciones que contengan precipitado se deben desechar.

DESECHO/DESCARTE
Todos los materiales que se hayan utilizado para diluir y administrar el producto se deben desechar de acuerdo con los procedimientos estándar.
PRESENTACIONES
TAXOTERE® 20mg/1ml: 1 frasco ampolla con 1 ml.
TAXOTERE® 80mg/4ml: 1 frasco ampolla con 4 ml.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Aventis Pharma Dageham, Rainham Road South, Dagenham, Essex Rm 10 7XS, Reino Unido.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732 5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 45.014.
Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

Última revisión: CCDS V26_Taxotere RTU_sav014/Jul11 – Aprobado por Disposición Nº

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica