



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-62352260-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-62352260-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAXOTERE / DOCETAXEL TRIHIDRATADO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION INTRAVENOSA, DOCETAXEL TRIHIDRATADO 20 mg/1 ml – 80 mg/4 ml; aprobada por Certificado N° 45.014.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TAXOTERE / DOCETAXEL TRIHIDRATADO Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE CONCENTRADA PARA PERFUSION INTRAVENOSA, DOCETAXEL TRIHIDRATADO 20 mg/1 ml – 80 mg/4 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-80688022-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-80688165-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.014, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-62352260-APN-DGA#ANMAT

Jfs



PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
(Exclusivo para Argentina-Uruguay-Paraguay)

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 una solución viscosa de color amarillo amarronado transparente, estéril, apirógena contiene

Docetaxel, trihidrato (cantidad equivalente a docetaxel anhidro).....20 mg

Excipiente: Polisorbato 80 c.s.p. 0,5 ml

Cada frasco ampolla con diluyente contiene:

Alcohol 13% en Agua para inyección 1,5 ml

Taxotere® 80

Cada frasco ampolla con una solución viscosa de color amarillo amarronado transparente, estéril, apirógena contiene

Docetaxel, trihidrato (cantidad equivalente a docetaxel anhidro).....80 mg

Excipiente: Polisorbato 80 c.s.p. 2,0 ml

Cada frasco ampolla con diluyente contiene:

Alcohol 13% en Agua para inyección 6,0 ml

NO USAR SI EL ENVASE QUE LO CONTIENE 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.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 43

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

- 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

- 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-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a diversas drogas.

In vivo, docetaxel es un agente no catalogable y tiene un amplio espectro de actividad antitumoral 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)**

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 2 de 43

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 ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. TAXOTERE® se administró como perfusión 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 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 supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la variable principal de eficacia y la supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia 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 ciclofosfamida (521 pacientes del grupo de FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. TAXOTERE® se administró como perfusión 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, 95% IC (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, 95% IC (0,46-1,26), p=0,29]. Sin embargo, la distribución de la SG no fue significativamente diferente entre los 2 grupos. 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 perfusión 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 perfusión I.V. durante 90 minutos el día 1 del ciclo 5, seguidos por 2mg/kg de trastuzumab por perfusión I.V. durante 30 minutos semanalmente comenzando el día 8 del ciclo 5; y 100mg/m² de TAXOTERE® administrados por perfusión 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 perfusión 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 perfusión I.V. durante 90 minutos el día 1 del ciclo 1 solamente, seguidos por 2mg/kg de trastuzumab por perfusión 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 perfusión I.V. durante 1 hora seguidos por carboplatino (ABC 6mg/ml/min) como perfusión 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 perfusión 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 ($50\text{mg}/\text{m}^2$) en combinación con docetaxel ($75\text{mg}/\text{m}^2$) (grupo AT) contra doxorubicina ($60\text{mg}/\text{m}^2$) en combinación con ciclofosfamida ($600\text{mg}/\text{m}^2$) (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, $p=0,0138$
- 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 $\geq 20\%$ (13,1% contra 6,1%), disminución absoluta del LVEF $\geq 30\%$ (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 séptico 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® ($100\text{mg}/\text{m}^2$) 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ como perfusión 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 antraciclina.
- El tiempo de sobrevida media fue 11 meses en los pacientes resistentes a antraciclina.
- Hubo un alto índice de respuesta en los pacientes con metástasis visceral, 53,1% de los 49 pacientes resistentes a antraciclina.
- En los pacientes resistentes a antraciclina, 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 perfusión de 1 hora o 175mg/m² de paclitaxel como perfusión 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 perfusión 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 perfusión 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 perfusión 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 ($p = 0,026$) 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 estadio IIIb o IV y sin quimioterapia previa fueron randomizados para recibir ya sea 75mg/m² de TAXOTERE® como perfusión de 1 hora seguidos inmediatamente por 75mg/m² de cisplatino (Cis) durante 30-60 minutos cada 3 semanas, 75mg/m² de TAXOTERE® como perfusión 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 grupos 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 perfusión 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%.
- El tiempo de supervivencia 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 perfusión I.V. de 1 hora cada 3 semanas o,
- 75mg/m² de docetaxel (D/75) [n=125] como perfusión I.V. de 1 hora cada 3 semanas o,
- de acuerdo con la elección del médico, vinorelbina (30mg/m² [n=89] como perfusión 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 supervivencia incluyendo todos los pacientes, pero excluyendo el tiempo de supervivencia después de la quimioterapia posterior, muestra que el índice de supervivencia 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 supervivencia 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 el 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 perfusión 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 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 perfusión 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 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 el 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 perfusión 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 perfusión 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 perfusión I.V. el día 1 seguidos por 100mg/m² de cisplatino (P) administrados como perfusión I.V. de 30 minutos a tres horas, seguidos por la perfusión 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 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 perfusión I.V. de 30 minutos a tres horas el día 1 seguidos por la perfusión 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 perfusión I.V. de 30 minutos a tres horas el día 1 seguidos por la perfusión 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 perfusión 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.

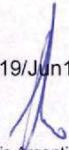
El criterio de valoración primario de la eficacia de este estudio, la sobrevida general (SG), fue significativamente más prolongado (prueba de rango logarítmico, $p=0,0058$) con régimen que contenía TAXOTERE® en comparación con PF (SG media: 70,6 contra 30,1 meses respectivamente), con una reducción 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).

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 11 de 43



sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

- **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 perfusión 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 quimiorradiación. 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 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 perfusión de una hora se obtuvo un pico medio plasmático de 3,7 μ g/ml con un ABC correspondiente de 4,6 h \cdot μ g/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 ¹⁴C 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 \geq 1,5 veces el LSN asociado a fosfatasa alcalina \geq 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 perfusión 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 perfusión 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.

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.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.
- 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 para la administración intravenosa

No utilizar las instrucciones de preparación del TAXOTERE® 20/0.5 ml - 80/2.0 ml (solución concentrada y diluyente) para la preparación de TAXOTERE® 20mg/ 1ml - 80mg/4ml (solución concentrada en 1 único frasco ampolla)

Preparación de la infusión de premezcla de TAXOTERE® (10 mg de docetaxel/ml):

- Utilizar una jeringa con una aguja colocada, extraer asepticamente todo el contenido de solvente para TAXOTERE® invirtiendo parcialmente el frasco.
- Inyectar todo el contenido de la jeringa en el frasco de TAXOTERE® correspondiente.
- Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiéndolo en forma reiterada durante al menos 45 segundos. No agitar.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 13 de 43

- Dejar estacionar el frasco de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego controlar que la solución sea homogénea y transparente (la formación de espuma es normal incluso luego de 5 minutos debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).
- La solución de premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y se puede usar de inmediato para preparar la solución para infusión o se puede almacenar entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas.

Preparación de la solución para infusión:

- Puede ser necesario utilizar más de un frasco de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente.
- En base a la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraer asépticamente el volumen de premezcla correspondiente que contiene 10 mg/ml de docetaxel de la cantidad de frascos de premezcla adecuada utilizando jeringas graduadas con una aguja. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel se requieren 14 ml de solución de premezcla de docetaxel.
- Inyectar el volumen de premezcla requerido 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 manualmente sacudiendo.
- La solución para infusión de TAXOTERE® se debe administrar asépticamente por vía intravenosa durante 4 horas (incluyendo la infusión de 1 hora) a temperatura ambiente y en condiciones de iluminación normales.
- Al igual que con todos los productos parenterales, la infusión de premezcla de TAXOTERE® y la solución para infusión se deben inspeccionar visualmente antes de usar.
- 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 para productos oncológicos.

POSOLOGÍA

Régimen de medicación previa

Se puede utilizar premedicación con un corticosteroide (léase 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® (léase: "Precauciones").

Se puede usar profilaxis con G-CSF (Factor estimulante de Colonias de Granulocitos) para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas. (ver también más adelante "Ajuste de dosis")

Docetaxel se administra en adultos 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) (léase: "Ajuste de la Dosis").

En el tratamiento complementario de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresan 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.

• **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 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 (léase: "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 durante 24 horas continua 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 (léase "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 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 $\geq 1.500/\text{mm}^3$. En los pacientes que hayan presentado ya sea neutropenia febril, neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ 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 (léase: "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 sobre-expresan 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, léase "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 <25.000/mm³ (con cisplatino) y <75.000/mm³ (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.

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 >1.500 células/mm³ y el de plaquetas a >100.000/mm³. Interrumpir el tratamiento si persisten estas toxicidades (léase: "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%

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 17 de 43

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

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 (léase: "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/GPT y/o AST/GOT) 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/GPT y AST/GOT >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/mm³;
- en las mujeres embarazadas;
- en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

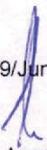
Las contraindicaciones de los otros fármacos también se aplican cuando se administran combinadas con TAXOTERE®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como todo otro fármaco de su tipo, la administración de Taxotere® (tanto 1 vial como 2 viales) debe realizarse bajo supervisión médica, por personal entrenado y calificado en instalaciones aprobadas para tal fin.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 18 de 43



sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

TAXOTERE® 1 Vial (docetaxel 20 mg/ml) NO DEBE MEZCLARSE CON TAXOTERE® 2 viales (docetaxel 10 mg/ml luego de reconstituido) EN LA MISMA BOLSA O FRASCO DE PERFUSIÓN

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 perfusión 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 $\geq 1500/\text{mm}^3$ (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 gastrointestinales**

Se recomienda precaución en los pacientes con neutropenia, particularmente en aquellos con riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Se puede desarrollar enterocolitis en cualquier momento, y puede conducir a la muerte desde el inicio. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados, para detectar manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal seria.

- **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 perfusión. Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad unos minutos después de iniciar la perfusión 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.*

Los pacientes que han experimentado previamente una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad a docetaxel potencialmente fatal.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 19 de 43

- **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.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves en asociación con el tratamiento con docetaxel como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS, su sigla en inglés), Necrólisis epidérmica tóxica (TEN, su sigla en inglés) y Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, su sigla en inglés). Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se les debe monitorear estrechamente. En caso de reacciones adversas cutáneas graves debe considerar la interrupción del tratamiento.

- **Retención de líquidos**

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

- **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.

La cantidad de etanol en TAXOTERE® debe ser tenida en cuenta cuando deba ser administrado a pacientes con insuficiencia hepática (ver "Composición")

- **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").

Se ha notificado arritmia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular (a veces fatal) en pacientes tratados con docetaxel, en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracil y / o ciclofosfamida.

Se recomienda la evaluación cardíaca basal.

- **Trastornos oculares**

Se ha reportado edema macular quístico (EMQ) en pacientes tratados con docetaxel, así como con otros taxanos. Los pacientes con visión deteriorada deben ser sometidos a un examen oftalmológico rápido y completo. En los casos en que se diagnostique EMQ, debe interrumpirse

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 20 de 43

el tratamiento con docetaxel y debe iniciarse un tratamiento apropiado (véase: "Reacciones Adversas").

- **Segunda neoplasia primaria**

Se informaron segundas neoplasias malignas primarias cuando se administró docetaxel en combinación con tratamientos anticancerosos que se sabe están asociados con segundas neoplasias malignas primarias. Las segundas neoplasias malignas primarias (que incluyen leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin y cáncer renal) pueden ocurrir varios meses o años después de la terapia que contiene docetaxel. Los pacientes deben ser controlados por segundas neoplasias malignas primarias (véase: "Reacciones Adversas").

- **Excipientes**

La cantidad de etanol presente en TAXOTERE® puede ser perjudicial en pacientes que sufren de alcoholismo. También debe ser tenido en cuenta en mujeres embarazadas, en niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Deben ser tenidos en cuenta los posibles efectos sobre el sistema nervioso central.

La cantidad de etanol presente en TAXOTERE® puede alterar el efecto de otros medicamentos.

La cantidad de etanol presente en TAXOTERE® puede dificultar la habilidad de conducción o uso de máquinas (Ver "Conducción y uso de máquinas").

- **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 $\geq 10\%$ 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 toleandomicina. Como consecuencia, se debe tener precaución al tratar pacientes con estos fármacos como terapia concomitante dado que existe la posibilidad de una significativa interacción.

En caso de combinación con inhibidores de CYP3A4 la aparición de reacciones adversas causadas por TAXOTERE® puede aumentar como resultado de la reducción metabólica. Si el uso concomitante de un inhibidor fuerte de CYP3A4 no se puede evitar, debe haber una estrecha monitorización clínica, y un ajuste de la dosis de TAXOTERE® puede ser adecuado durante el tratamiento con el inhibidor fuerte de CYP3A4. En un estudio de farmacocinética realizado en 7 pacientes, la co-administración de docetaxel con ketoconazol (inhibidor fuerte de CYP3A4) condujo a una disminución significativa en el clearance de docetaxel en un 49%.

Docetaxel posee una elevada unión a proteínas plasmáticas (>95%).

Si bien no se ha 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.

La administración concomitante de TAXOTERE® en combinación con fuertes inhibidores de CYP3A4 (por ej. Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) debe ser evitada.

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.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 22 de 43

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.

Prevención de embarazo: implementar medidas anticonceptivas durante y al menos por los tres meses posteriores al cese del tratamiento.

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.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos de TAXOTERE® sobre la capacidad para la conducción y el uso de máquinas.

La cantidad de etanol presente en TAXOTERE® y los efectos adversos del medicamento pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver "Composición"). Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos del impacto potencial de los efectos adversos del medicamento sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas, y se les debe advertir no conducir ni utilizar maquinarias si experimentan estos efectos adversos durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS:

Se utilizan las siguientes categorías de frecuencia CIOMS, cuando corresponde:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Raro $\geq 0,01$ 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$, 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 $100\text{mg}/\text{m}^2$ y 121 pacientes recibieron $75\text{mg}/\text{m}^2$ de TAXOTERE®, 258 pacientes recibieron $75\text{mg}/\text{m}^2$ de TAXOTERE® con $50\text{mg}/\text{m}^2$ 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/ mm^3) (76,4%) fue 7 días.

Se presentaron neutropenia febril (11,8%) e infecciones severas (4,6%) asociadas a un recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$, episodios infecciosos (20%) (5,7% severos incluyendo septicemia y neumonía, fatales en el 1,7%). También se informaron trombocitopenia $< 100.000/\text{mm}^3$ (7,8%), (0,2% severa), episodios de sangrado (2,4%) [rara vez asociado a trombocitopenia severa ($< 50.000/\text{mm}^3$) y anemia ($< 11\text{g}/\text{dl}$): 90,4% (8,9% severas) ($< 8\text{g}/\text{dl}$)].

• **Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad (25,9%), se presentaron en general pocos minutos después de comenzar la perfusión, normalmente fueron de leve a moderadas. Los síntomas frecuentemente

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 23 de 43

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 perfusión 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 perfusión 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.

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)
- 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 perfusión, 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 durante el período de tratamiento 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.

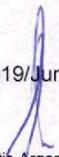
De los 744 pacientes tratados con TAC, el 36,7% experimentaron efectos adversos severos durante el período de tratamiento, en comparación con el 13,8% durante el período de seguimiento. La reducción de la dosis a causa de toxicidad hematológica se produjo en el 1% de los ciclos durante el período de tratamiento. El 6% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos; fiebre en ausencia de infección y alergia fueron los motivos más comunes para la interrupción. Dos pacientes tratados con TAC murieron dentro de los 30 días de tratamiento durante su último estudio; una de las muertes se consideró relacionada con el fármaco en estudio.

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/m ² de TAXOTERE® + 50 mg/m ² de doxorubicina + 500 mg/m ² de ciclofosfamida n = 744		
Sistema corporal	Todos los grados	Grado %

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 25 de 43

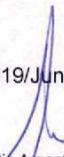

 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier L. Cirincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 Director Técnico

Evento adverso	(%)	(%)
<i>Infecciones e Infestaciones</i>		
Infecciones	29,2	3,2
Infección neutropénica	17,3	N/A
<i>Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo</i>		
Anemia	92,1	4,2
Neutropenia	71,8	65,3
Trombocitopenia	39,5	2,0
Neutropenia febril	24,6	N/D
<i>Trastornos del Sistema Inmune</i>		
Reacciones de hipersensibilidad	9,0	0,9
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	19,9	2,2
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>		
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
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	3,8	0,0
Aumento del lagrimeo	10,1	0,1
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmias cardíacas	2,8	0,3
<i>Trastornos vasculares</i>		
Sofocos	21,4	0,9
Hipotensión	1,5	0,0
Flebitis	0,9	0,0
Linfoedema	0,3	0,0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	3,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
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
Dolor abdominal	6,5	0,5
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	97,7	N/D
Trastornos de la piel	16,1	0,7
Trastornos ungueales	18,4	0,4
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	22,8	0,8
Artralgia	15,1	0,4
<i>Trastornos mamarios y del Sistema Reproductivo</i>		
Amenorrea	26,2	N/D
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>		
Astenia	79,2	11,0
Fiebre en ausencia de infección	36,6	N/D
Edema periférico	26,6	0,4
<i>Investigaciones</i>		
Aumento de peso	12,5	0,0
Disminución de peso	2,6	0,3

- **Fiebre e infección**

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 26 de 43


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

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**

Después de 10 años de seguimiento del estudio TAX316 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 (el tiempo medio de seguimiento es de 8 años). Se presentó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 (0,3%) de los pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

• **Otras reacciones persistentes**

En el estudio TAX316, los efectos adversos más comunes comenzaron durante el período de tratamiento y persistieron en el período de seguimiento en pacientes tratados con TAC (el tiempo medio de seguimiento es de 8 años). La mayoría de los eventos adversos que habían persistido se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 3- Reacciones persistentes en pacientes que reciben TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (TAX316)

Sistema corporal Evento adverso	75mg/m ² de TAXOTERE® + 50mg/m ² de doxorubicina + 500mg/m ² de ciclofosfamida n = 744	
	Persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento n (%)	En curso al final del período de seguimiento n (%)
Alopecia	687 (92,3)	29 (3,9)
Astenia	236 (31,7)	29 (3,9)
Amenorrea	202 (27,2)	121 (16,3)
Linfedema	11 (1,5)	6 (0,8)
Edema periférico	119 (16,0)	19 (2,6)
Neuropatía sensorial periférica	84 (11,3)	10 (1,3)

La siguiente tabla presenta los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) observados durante el período de tratamiento 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.

Tabla 4 - Eventos adversos relacionados con el tratamiento clínicamente importantes en los pacientes que reciben TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (GEICAM 9805)

75mg/m ² de TAXOTERE® + 50mg/m ² de doxorubicina + 500mg/m ² de ciclofosfamida		
%		
n = 532		
Sistema corporal	Todos los grados	Grado 3/4
Evento adverso	(%)	(%)
<i>Infecciones e Infestaciones</i>		
Infección	15,4	1,1
Infección Neutropénica	6,6	1,3
<i>Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo</i>		
Anemia	94,7	1,3
Neutropenia	71,1	50,8
Trombocitopenia	12,0	1,1
Neutropenia Febril	9,6	N/D
<i>Trastornos del Sistema Inmune</i>		
Hipersensibilidad	3,6	0,2
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		
Anorexia	16,2	0,6
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>		
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
<i>Trastornos oculares</i>		
Conjuntivitis	20,1	0,2
Aumento del lagrimeo	5,1	0
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmia	2,1	0,2
<i>Trastornos vasculares</i>		
Sofocos	13,3	0
Hipotensión	0,8	0
Flebitis	1,1	0
Linfoedema	0,8	0
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>		
Tos	2,1	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
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
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Alopecia	95,3	0,2
Trastornos de la piel	16,5	0,6
Trastornos ungueales	19,7	0,6

<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>		
Mialgia	19,4	0,6
Artralgia	16,4	0
<i>Trastornos mamarios y del sistema reproductivo</i>		
Amenorrea	20,3	N/D
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>		
Astenia	72,0	8,5
Pírexia (fiebre en ausencia de infección)	17,9	N/D
Edema periférico	16,4	0
<i>Investigaciones</i>		
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 5 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

Tres pacientes (0,6%) desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (el tiempo medio de seguimiento fue de 10 años y 5 meses) no hubo pacientes con ICC en el brazo tratado con TAC y 1 paciente murió a causa de miocardiopatía dilatada.

Leucemia aguda / Síndrome mielodisplásico

Durante el período de seguimiento (la mediana del tiempo de seguimiento fue de 10 años y 5 meses), se presentó leucemia aguda en 1 de 532 (0,2%) pacientes del grupo TAC. No se informaron casos en los pacientes del grupo FAC. No hubo pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.

Reacciones persistentes

En el estudio GEICAM 9805 los eventos adversos más comunes que comenzaron durante el período de tratamiento y que persistieron durante el período de seguimiento en pacientes tratados con TAC (la mediana del tiempo de seguimiento fue de 10 años y 5 meses). La mayoría de los eventos adversos que habían persistido se resolvieron durante el período de seguimiento.

Tabla 6 – Reacciones persistentes en los pacientes que reciben TAXOTERE® en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida. (GEICAM 9805)

75mg/m ² de TAXOTERE® + 50mg/m ² de doxorubicina + 500mg/m ² de ciclofosfamida n = 744		
Sistema corporal Evento adverso	Persistente desde el período de tratamiento hasta el período de seguimiento n (%)	En curso al final del período se seguimiento (%)
Alopecia*	49 (9,2)	3 (0,6)
Astenia	12(2,3)	2 (0,4)
Amenorrea	18 (3,4)	7 (1,3)
Linfedema	5 (0,9)	4 (0,8)
Edema periférico	4 (0,8)	0 (0)
Neuropatía sensorial periférica	10 (1,9)	3 (0,6)

*La alopecia relacionada a la droga en estudio comenzó o empeoró durante el período de seguimiento.

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

Área corporal Evento adverso	Capecitabina con docetaxel (n=251)	
	Total %	Grado 3/4 %
<i>Gastrointestinales</i>		
Estomatitis	67	18
Diarrea	64	14
Náuseas	43	6
Vómitos	33	4
Constipación	14	1
Dolor abdominal	14	2
Dispepsia	12	–
Dolor abdominal superior	9	–
Sequedad bucal	5	–
<i>Piel y subcutáneo</i>		
Síndrome de pies y manos*	63	24
Alopecia	41	6

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 30 de 43

Alteraciones ungueales	14	2
Dermatitis	8	-
Exantema	8	< 1
Decoloración de las uñas	6	-
Onicólisis	5	1
<i>General</i>		
Astenia	23	3
Pirexia	21	1
Fatiga	21	4
Debilidad	13	1
Dolor en extremidades	9	< 1
Letargo	6	-
Dolor	6	-
<i>Neurológicos</i>		
Alteración del gusto	15	< 1
Parestesia	11	< 1
Mareos	9	-
Dolor de cabeza	7	< 1
Neuropatía periférica	5	-
<i>Metabolismo</i>		
Anorexia	12	1
Disminución del apetito	10	-
Deshidratación	8	2
Disminución de peso	6	-
<i>Ojos</i>		
Aumento del lagrimeo	12	-
<i>Musculoesqueléticos</i>		
Mialgia	14	2
Artralgia	11	1
Dolor de espalda	7	1
<i>Cardiovasculares</i>		
Edema de extremidades inferiores	14	1
<i>Respiratorios</i>		
Dolor de garganta	11	2
Disnea	7	1
Tos	6	< 1
Epistaxis	5	< 1
<i>Infección</i>		
Candidiasis oral	6	< 1

Grado 3 únicamente

Tabla 8 – Las anomalías de laboratorio grado 3 y 4 frecuentes fueron:

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

1.3 Tratamiento combinado con TAXOTERE® y trastuzumab para el cáncer de mama

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 31 de 43

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

Tabla 9 - Tabla que presenta los eventos adversos (todos los grados), que se informaron en $\geq 10\%$ 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 ^a o septicemia	23
	neutropénica	
	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	toxicidad ungueal	11

complicaciones del procedimiento

^a Estas cifras incluyen a los pacientes con criterio de término preferido (PT según diccionario MEDRA) de "neutropenia febril", "sepsis neutropénica" o "neutropenia" asociada con fiebre (y al uso de antibióticos).

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 10 - 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) ^d	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
Lagrimo	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)

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019 Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 33 de 43

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)
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, escalofríos	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: doxorubicina 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, estadio 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 11 - 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

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 35 de 43

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Página 180 de 260

Astenia ^d	Todas	51,5	45,9
	Todos los EA severos	9,9	6,7
Mialgia ^d	Todas	13,8	12,2
	Todos los EA severos	0,5	0,5
Reacciones en el lugar de perfusión		6,2	6,7
		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 12 - 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)

Evento adverso	75 mg/m ² de TAXOTERE® cada 3 semanas + 5 mg de prednisona (o prednisolona) dos veces al día n = 332 %	
	Todos	G ¼
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

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 36 de 43

Mialgia	6,9	0,3
Lagrimeo	9,3	0,6
	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 13 - 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)

Evento adverso	75mg/m ² de TAXOTERE® +75 mg/m ² de cisplatino+750mg/m ² de 5-fluorouracilo n = 221	
	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.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 37 de 43

Tabla 14 - 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):

Evento adverso	75 mg/m ² de TAXOTERE® + 75mg/m ² de cisplatino + 750mg/m ² de 5-fluorouracilo n=174	
	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
Lagrimo	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 15 - 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)

Evento adverso	75mg/m ² de TAXOTERE® + 100mg/m ² de cisplatino + 1000mg/m ² de 5-fluorouracilo n=251	
	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
Lagrimo	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.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con docetaxel ,con potencial desenlace fatal,, en pacientes que han experimentado previamente una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 39 de 43

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Página 184 de 260

- **Cutáneas**

Se han informado casos de lupus eritematoso cutáneo , erupciones bullosas como eritema multiforme, reacciones adversas cutáneas graves como el Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y Pustulosis exantemática generalizada aguda con docetaxel. Se han informado cambios pseudoesclerodérmicos generalmente precedidos por linfodema 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. Se han reportado casos de alopecia permanente (frecuencia desconocida).

- **Retención de líquidos**

Rara vez se han informado deshidratación y edema pulmonar.

- **Gastrointestinales**

Han sido reportados casos de enterocolitis (con frecuencia desconocida), incluyendo colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica con un potencial desenlace fatal.

Se han informado raros casos de apariciones de deshidratación como consecuencia de eventos gastrointestinales, que incluyen enterocolitis y perforación gastrointestinal. 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 perfusión de la droga.

- **Cardiovasculares**

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

Se ha notificado arritmia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular (frecuencia desconocida), a veces fatal, en pacientes tratados con docetaxel, en regímenes de combinación incluyendo doxorubicina, 5-fluorouracilo y / o ciclofosfamida.

- **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.

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

Han sido reportados casos de edema macular quístico (EMQ) en pacientes tratados con docetaxel, así como con otros taxanos.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Se han informado síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, falla respiratoria y rara vez fenómeno de retracción actínica, y pueden estar asociados con un desenlace fatal. Se han informado raros casos de neumonitis por radiación en los pacientes que reciben radioterapia concomitante.

- **Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración**

En los sitios con previa extravasación, se ha observado reacción en el sitio de inyección al momento del retiro (recurrencia de reacción cutánea en el sitio con previa extravasación luego de la administración de docetaxel en diferentes sitios).

- **Trastornos sanguíneos y linfáticos**

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

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

Se identificaron segundas neoplasias malignas primarias (frecuencia desconocida), incluidos el linfoma no Hodgkin y el cáncer renal, asociados a docetaxel cuando se usan en combinación con otros tratamientos anticancerosos que se asocian con segundas neoplasias primarias. Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (poco frecuente) en estudios clínicos fundamentales en cáncer de mama con régimen de TAC (ver sección 1.1 Tratamiento combinado con TAXOTERE® en el tratamiento complementario de cáncer de mama operable con ganglios positivos y alto riesgo de ganglios negativos)

- **Trastornos renales y urinarios**

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

- **Trastornos metabólicos y nutricionales**

Han sido reportados casos de desequilibrio electrolítico. Han sido reportados casos de hiponatremia, en su mayoría asociados con deshidratación, vómitos y neumonía. Se ha observado hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, usualmente asociado con trastornos gastrointestinales y en particular con diarrea.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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).

PRESENTACIÓN

TAXOTERE® 20mg/1ml: 1 frasco ampolla con 1 ml.

TAXOTERE® 80mg/4ml: 1 frasco ampolla con 4 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Los frascos de concentrado para perfusión 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.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

NO USAR SI EL FRASCO DE VIDRIO TRANSPARENTE CON UN SELLADO MAGENTA Y TAPA MAGENTA TIPO FLIP-OFF NO ESTÁ INTACTO.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 41 de 43

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 perfusión

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 perfusión, la solución para perfusión 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 perfusión IV).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química mientras está en uso de la solución para perfusión 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 perfusión 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 perfusiones con TAXOTERE®.
- Se recomienda usar guantes.
- En caso de que el concentrado, la solución de premezcla o la solución para perfusión de TAXOTERE® entrara en contacto con la piel, lavar de inmediato con abundante agua y jabón.
- En caso de que el concentrado, la solución de premezcla o la solución para perfusión de TAXOTERE® entrara en contacto con membranas mucosas, lavar de inmediato con abundante agua.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

- 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 perfusión 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 perfusión para no superar la concentración de 0,74 mg/ml de docetaxel.
- Mezclar la bolsa de perfusión o el frasco sacudiendo manualmente.
- La solución para perfusión de TAXOTERE® se debe administrar asépticamente por vía intravenosa durante 6 horas (incluyendo la perfusión 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.

RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Instruir a los pacientes para que informen cualquier latido cardíaco irregular y/o rápido, falta de aire severa, mareos y/o desmayos.

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.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 42 de 43



Elaborado en: sanofi-aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst – 65926 – Frankfurt am Main, Alemania.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.014.

Dirección Técnica: Farmacéutico Javier Cirrincione

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

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis de Chile S.A.

Venta bajo receta médica.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O

COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 56 (2) 2 6353 800

MAYOR INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL DPTO. MÉDICO DE SANOFI-AVENTIS,

TELÉFONO: 2 2 366 7014

Representante exclusivo en Paraguay

Sanofi-Aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3, Pque. Industrial Barrail, Asunción

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Taxotere® 20 mg/1ml Reg. MSP y BS N°18061-01-EF y Taxotere® 80 mg/4ml Reg. MSP y BS

N° 18083-01-EF

Venta Bajo Receta

D.Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin – Reg. Prof. N° 4372

Importado por Sanofi Aventis Argentina S.A.- Argentina

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA – EMERGENCIAS

MÉDICAS GRAL. SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL 220418/203113

Representante e importador en Uruguay

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corporate El Plata – F.García Cortinas 2357 – Piso 7 – Montevideo

Taxotere® 20 mg/1ml, Reg.M.S.P.N° 42788

Taxotere® 80 mg/4 ml,Reg.M.S.P.N° 42789

Venta bajo receta profesional

Dir. Técn.:Q.F.María José Bocage

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS, COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y

ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL:

1722

Última revisión: CCDS V38_Taxotere RTU_PI_/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PI_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 43 de 43

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Página 188 de 260



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-62352260- SANOFI - Prospectos - Certificado N45014

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 43 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 08:47:52 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 08:47:58 -03'00'

PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Inglesa

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre Taxotere® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es TAXOTERE® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar TAXOTERE®
3. ¿Cómo debo usar TAXOTERE®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar y mantener TAXOTERE®?
6. Información adicional

1. ¿Qué es TAXOTERE® y para qué se utiliza?

El nombre de este medicamento es TAXOTERE®. Su principio activo es docetaxel. Docetaxel es una sustancia obtenida de las hojas del árbol de tejo.

Docetaxel pertenece al grupo de medicamentos contra el cáncer denominados taxanos.

TAXOTERE® le fue prescripto por su médico para el tratamiento de cáncer de mama, ciertos tipos de cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de ovario, cáncer de próstata, adenocarcinoma gástrico o cáncer de cabeza y cuello.

- Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado, TAXOTERE® puede ser administrado solo, o en combinación con doxorubicina, trastuzumab o capecitabina.

- Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, con o sin ganglios involucrados, TAXOTERE® puede ser administrado en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.

- Para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón, TAXOTERE® puede ser administrado solo o en combinación con cisplatino.

- Para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, TAXOTERE® es administrado en combinación con prednisona o prednisolona.

- Para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, TAXOTERE® es administrado en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

- Para el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, TAXOTERE® es administrado en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo.

2. Antes de usar TAXOTERE®

No use TAXOTERE® si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a docetaxel o a alguno de los componentes de TAXOTERE®.
- La cantidad de sus glóbulos blancos (recuento de neutrófilos) es demasiado baja,
- Presenta insuficiencia hepática severa.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 8

- En las mujeres embarazadas

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

Tenga especial cuidado con TAXOTERE®

Antes de cada tratamiento con TAXOTERE®, le realizarán análisis de sangre para asegurar que cuenta con suficientes células sanguíneas y una función hepática apropiada para recibir TAXOTERE®. En caso de alteraciones en el recuento de glóbulos blancos, puede experimentar fiebre o infecciones asociadas.

Se le pedirá que realice un tratamiento previo a la administración de TAXOTERE® durante 3 días, comenzando un día antes de la administración de TAXOTERE® y continuando por 2 días más, con un corticosteroide oral como dexametasona, con el fin de reducir la incidencia de algunos efectos adversos que pueden aparecer luego de la administración de TAXOTERE®, particularmente reacciones alérgicas y retención de líquidos (hinchazón de manos, pies, piernas o aumento de peso).

Se han reportado casos de arritmia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular (a veces fatal), es pacientes tratados con docetaxel, en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y / o ciclofosfamida. Se recomienda la evaluación cardíaca basal

Durante el tratamiento, usted puede recibir otros medicamentos para mantener el número de sus células sanguíneas.

Podrán solicitarle controles especiales si usted presenta disminución de determinados glóbulos blancos, debido al riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir TAXOTERE®?

Antes de recibir TAXOTERE®, dígame a su médico:

- si usted presenta problemas en la visión. En caso de problemas en la visión, en particular visión borrosa, usted debe examinar sus ojos y su visión de inmediato.

- si usted desarrolla problemas agudos o deterioro de sus pulmones (fiebre, falta de aire o tos), Su médico puede detener el tratamiento de inmediato.

Informe a su médico si presenta algún latido cardíaco irregular y/o rápido, falta de aire severa, mareos y/o desmayos.

- si usted ha presentado previamente reacción alérgica a paclitaxel.

Con el uso de TAXOTERE® se han reportado reacciones cutáneas severas como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS, su sigla en inglés), Necrólisis epidérmica tóxica (TEN, su sigla en inglés) y Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, su sigla en inglés).

Debe contactar inmediatamente su médico tratante si aparecen síntomas o signos de SJS y TEN (por ejemplo ampollas, descamación o sangrado en cualquier parte de la piel con o sin erupción, incluidos los labios, los ojos, la boca, la nariz, los genitales, las manos o los pies). También y al mismo tiempo puede tener síntomas similares a los de la gripe como fiebre, escalofríos o dolores musculares o síntomas de la AGEP como por ejemplo erupción enrojecida y escamosa con protuberancias debajo de la piel (incluidos los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores) y ampollas acompañadas con fiebre.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso de venta libre. Esto se debe al riesgo de sufrir un efecto adverso si TAXOTERE® o el otro medicamento, no funcionan de la manera esperada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

TAXOTERE® NO debe ser administrado si usted está embarazada a menos que su médico lo indique claramente.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 2 de 8

No debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento, ya que TAXOTERE® puede ser perjudicial para el bebé por nacer. Si usted queda embarazada durante el tratamiento, debe informar inmediatamente a su médico.

Usted no debe amamantar durante el tratamiento con TAXOTERE®.

Si usted es hombre y está siendo tratado con TAXOTERE®, se le aconseja no tener un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y buscar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, ya que docetaxel puede alterar la fertilidad masculina.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos de TAXOTERE® sobre la capacidad para la conducción y el uso de máquinas. La cantidad de alcohol (etanol) presente en TAXOTERE® puede afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas

3. ¿Cómo debo usar TAXOTERE®?

TAXOTERE® le será administrado a usted por un profesional de la salud debidamente capacitado.

Dosis habitual

La dosis dependerá de su peso y de su condición general. Su médico calculará el área de superficie corporal en metros cuadrados (m²) y determinará la dosis que usted debe recibir.

Método y vía de administración

TAXOTERE® le será administrado en una vena (vía intravenosa). La administración durará aproximadamente una hora durante la cual estará en el hospital.

Frecuencia de administración

Debería recibir su tratamiento una vez cada 3 semanas.

Su médico puede modificar la dosis y la frecuencia de administración de acuerdo a los resultados de sus análisis de sangre, su condición general y su respuesta a TAXOTERE®. Informe a su médico en particular, en caso de diarrea, llagas en la boca, sensación de entumecimiento u hormigueo o fiebre, y muéstrele los resultados de sus análisis de sangre. Dicha información le permitirá decidir si es necesaria una reducción de la dosis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

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 la infusión con TAXOTERE®.
- Se recomienda usar guantes.
- En caso de que el concentrado, la solución de premezcla o la solución para la infusión de TAXOTERE® entrara en contacto con la piel, lavar de inmediato con abundante agua y jabón.
- En caso de que el concentrado, la solución de premezcla o la solución para la infusión de TAXOTERE® entrara en contacto con membranas mucosas, lavar de inmediato con abundante agua.

Preparación para la administración intravenosa

No utilizar las instrucciones de preparación del TAXOTERE® 20/0.5 ml - 80/2.0 ml (solución concentrada y diluyente) para la preparación de TAXOTERE® 20mg/ 1ml - 80mg/4ml (solución concentrada en 1 único frasco ampolla)

Preparación de la infusión de premezcla de TAXOTERE® (10 mg de docetaxel/ml):

- Utilizar una jeringa con una aguja colocada, extraer asépticamente todo el contenido de solvente para TAXOTERE® invirtiendo parcialmente el frasco.
- Inyectar todo el contenido de la jeringa en el frasco de TAXOTERE® correspondiente.

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 3 de 8

- Retirar la jeringa y la aguja y mezclar manualmente invirtiéndolo en forma reiterada durante al menos 45 segundos. No agitar.
- Dejar estacionar el frasco de premezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego controlar que la solución sea homogénea y transparente (la formación de espuma es normal incluso luego de 5 minutos debido a la presencia de polisorbato 80 en la formulación).
- La solución de premezcla contiene 10 mg/ml de docetaxel y se puede usar de inmediato para preparar la solución para infusión o se puede almacenar entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas.

Preparación de la solución para infusión:

- Puede ser necesario utilizar más de un frasco de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente.
- En base a la dosis requerida para el paciente expresada en mg, extraer asépticamente el volumen de premezcla correspondiente que contiene 10 mg/ml de docetaxel de la cantidad de frascos de premezcla adecuada utilizando jeringas graduadas con una aguja. Por ejemplo, para una dosis de 140 mg de docetaxel se requieren 14 ml de solución de premezcla de docetaxel.
- Inyectar el volumen de premezcla requerido 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 manualmente sacudiendo.
- La solución para infusión de TAXOTERE® se debe administrar asépticamente por vía intravenosa durante 4 horas (incluyendo la infusión de 1 hora) a temperatura ambiente y en condiciones de iluminación normales.
- Al igual que con todos los productos parenterales, la infusión de premezcla de TAXOTERE® y la solución para infusión se deben inspeccionar visualmente antes de usar.
- 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 para productos oncológicos.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Su médico le comentará y le explicará los posibles riesgos y beneficios de su tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes de la administración de TAXOTERE® solo (sin combinar con otros medicamentos) son: disminución del número de glóbulos rojos o glóbulos blancos, alopecia, náuseas, vómitos, llagas en la boca, diarrea y cansancio.

La gravedad de los efectos adversos generados por la administración de TAXOTERE® puede aumentar cuando TAXOTERE® se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Durante la aplicación, las reacciones alérgicas más comunes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:

- sofocos, reacciones en la piel, picazón
- opresión en el pecho, dificultad para respirar
- fiebre o escalofríos
- dolor de espalda
- presión arterial baja.

Pueden ocurrir reacciones más graves.

El personal del hospital vigilará de cerca su condición durante el tratamiento. Avise inmediatamente si nota alguno de estos efectos.

Entre las aplicaciones de TAXOTERE® pueden ocurrir los siguientes efectos adversos, cuya frecuencia puede variar según la combinación de medicamentos que se utilice:

Muy común (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 4 de 8

- infecciones, disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), o de glóbulos blancos en sangre (importantes en la lucha contra la infección) y plaquetas
- fiebre: si esto sucede, debe comunicárselo a su médico inmediatamente
- reacciones alérgicas como las descritas anteriormente
- pérdida del apetito (anorexia)
- insomnio
- sensación de entumecimiento u hormigueo o dolor en las articulaciones o músculos
- dolor de cabeza
- alteración en el sentido del gusto
- inflamación en los ojos o aumento del lagrimeo de los ojos
- hinchazón causada por deficiencia en el drenaje linfático
- falta de aliento
- drenaje nasal, inflamación de la garganta y la nariz, tos
- sangrado nasal
- llagas en la boca
- molestias estomacales, como náuseas, vómitos y diarrea, estreñimiento
- dolor abdominal
- indigestión
- pérdida de pelo (en la mayoría de los casos el crecimiento normal del pelo debe restablecerse)
- enrojecimiento e hinchazón en las palmas de las manos o en las plantas de los pies, que puede hacer que su piel comience a pelarse (esto también puede ocurrir en los brazos, la cara o el cuerpo)
- cambio en el color de las uñas, que pueden desprenderse
- molestias y dolores musculares; dolor de espalda o dolor en los huesos
- cambio o ausencia del período menstrual
- hinchazón de las manos, los pies, las piernas
- cansancio o síntomas similares a la gripe
- aumento o pérdida de peso.

Común (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- candidiasis oral
- deshidratación
- mareos
- problemas auditivos
- disminución de la presión arterial; ritmo cardíaco irregular o palpitaciones
- insuficiencia cardíaca
- esofagitis
- boca seca
- dificultad o dolor al tragar
- hemorragia
- enzimas hepáticas elevadas (aquí yace la necesidad de análisis de sangre periódicos)

Poco común (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- desmayos
- reacciones en la piel, flebitis (inflamación de la vena) o hinchazón en el sitio de inyección
- inflamación en el colon, intestino delgado; perforación intestinal
- coágulos de sangre.
- leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (tipos de cáncer de la sangre) pueden ocurrir en pacientes tratados con docetaxel junto con ciertos otros tratamientos contra el cáncer.

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos preexistentes):

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 5 de 8

- enfermedad pulmonar intersticial (inflamación en los pulmones y aparición de tos y dificultad para respirar. La inflamación en los pulmones también puede desarrollarse cuando la administración de docetaxel se utiliza con radioterapia)
- neumonía (infección en los pulmones)
- fibrosis pulmonar, cicatrización, y engrosamiento de los pulmones con dificultad para respirar)
- visión borrosa debido a la hinchazón en la retina dentro del ojo (edema macular quístico)
- desequilibrio electrolítico, disminución de sodio, potasio, magnesio y calcio en sangre
- alopecia permanente
- arritmia ventricular, incluyendo taquicardia ventricular (a veces fatal) en pacientes tratados con docetaxel, en regímenes de combinación que incluyen doxorubicina, 5-fluorouracilo y / o ciclofosfamida.
- linfoma no-Hodgkin (un cáncer que afecta el sistema inmunológico), cáncer renal y otros tipos de cáncer pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con docetaxel junto con otros tratamientos contra el cáncer.

Reporte de efectos secundarios

Si experimenta efectos secundarios hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener TAXOTERE®?

Los frascos de concentrado para perfusión 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 para protegerlo de la luz. Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en la caja y en el frasco ampolla. El medicamento vence el último día del mes que se indica 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 perfusión

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 perfusión, la solución para perfusión 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 perfusión IV).

Además, se ha demostrado la estabilidad física y química mientras está en uso de la solución para perfusión 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 perfusión 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.

6. Información adicional

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 y etanol (anhidro)

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 y etanol (anhidro)

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 6 de 8



NO USAR SI EL FRASCO DE VIDRIO TRANSPARENTE CON UN SELLADO MAGENTA Y TAPA MAGENTA TIPO FLIP-OFF NO ESTÁ INTACTO.

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: sanofi-aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst – 65926 – Frankfurt am Main, Alemania.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45014.

Dirección Técnica: Farmacéutico Javier Cirrincione

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

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis de Chile S.A.

Venta bajo receta médica.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O

COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA 56 (2) 2 6353 800

MAYOR INFORMACIÓN DISPONIBLE EN EL DPTO. MÉDICO DE SANOFI-AVENTIS, TELÉFONO:

2 2 366 7014

Representante exclusivo en Paraguay

Sanofi-Aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3, Pque. Industrial Barrail, Asunción

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Taxotere® 20 mg/1ml Reg. MSP y BS N°18061-01-EF y Taxotere® 80 mg/4ml Reg. MSP y BS N° 18083-01-EF

Venta Bajo Receta

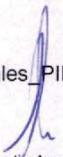
D.Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin – Reg. Prof. N° 4372

Importado por Sanofi Aventis Argentina S.A. - Argentina

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA – EMERGENCIAS MÉDICAS GRAL. SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL 220418/203113

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 7 de 8


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico



**Representante e importador en Uruguay
sanofi-aventis Uruguay S.A.**

Edificio Corporate El Plata – F. García Cortinas 2357 – Piso 7 – Montevideo

Taxotere® 20 mg/1ml, Reg.M.S.P.N° 42788

Taxotere® 80 mg/4 ml, Reg.M.S.P.N° 42789

Venta bajo receta profesional

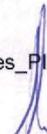
Dir. Técn.: Q.F. María José Bocage.

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS, COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y
ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722

Última revisión: CCDS V38_Taxotere RTU_PIP_/Jun19 – Aprobado por

Última revisión: CCDS V38_Taxotere 2 viales_PIP_sav019/Jun19 – Aprobado por Disposición N°

IF-2019-64323200-APN-DGA#ANMAT
Página 8 de 8


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-62352260- SANOFI - inf pacientes - Certificado N45014

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 08:48:17 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 08:48:19 -03'00'