

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
27 MAR 2009	
Nº Ref.	7605/08
Nº Registro:	19755/06
Firma Profesional:	[Firma]

TAXOTERE solución inyectable 20 mg/ 0,5 mL , con solvente.
TAXOTERE solución inyectable 80 mg/ 2 mL , con solvente

PRESENTACION FARMACEUTICA

Caja de cartón conteniendo

- 1 vial monodosis conteniendo una solución de docetaxel en polisorbato 80 a una concentración de 40 mg/mL
- 1 vial monodosis de solvente para Taxotere, conteniendo 13% de etanol en agua para inyectables
- Cada vial de **TAXOTERE 20 mg** contiene 21,34 mg de docetaxel trihidrato que corresponden a 20 mg de docetaxel anhidro en 0,5 mL de solución de polisorbato 80 (con un volumen de llenado 24,4 mg / 0,61mL). Se ha establecido este volumen para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la pre-mezcla, debido a la espuma, adhesión a las paredes del vial y al "volumen muerto". Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido completo del vial de solvente adjunto, el volumen mínimo de pre-mezcla extraíble sea de 2 mL.

Solvente para Taxotere 20 mg:

- Cada vial de solvente para Taxotere 20 mg. contiene 1,5 mL (1,98 volumen final de llenado). La adición del contenido del vial de solvente completo al contenido del vial de Taxotere 20 mg, asegura una pre-mezcla a una concentración de docetaxel de 10mg/mL.
- Cada vial de **TAXOTERE 80 mg** contiene 85,36 mg de docetaxel trihidrato, que corresponden a 80 mg. de docetaxel anhidro en 2,0 mL de solución de polisorbato 80 (con un volumen de llenado 94,4 mg. / 2,36mL). Se ha establecido este volumen para compensar la pérdida de líquido durante la preparación de la pre-mezcla, debido a la espuma, adhesión a las paredes del vial y al "volumen muerto". Este sobrellenado asegura que después de la dilución con el contenido completo del vial de solvente adjunto, el volumen mínimo de pre-mezcla extraíble sea de 8 mL.

Solvente para Taxotere 80 mg:

- Cada vial de solvente para Taxotere 80 mg. contiene 6 mL (7,33 volumen final de llenado). La adición del contenido del vial de solvente completo al contenido del vial de Taxotere 80 mg. asegura una pre-mezcla a una concentración de docetaxel de 10mg/mL.

INDICACIONES

- **Cáncer de mama**

Adyuvancia

Taxotere® **en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida**, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable, linfonodo positivo

Doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de Taxotere® en combinación con trastuzumab (AC-TH) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresen HER 2.

Taxotere® **en combinación con trastuzumab y carboplatino (TCH)** está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresen HER 2.

Metastático

Taxotere® **en combinación con doxorubicina** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático, que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta condición.

Taxotere® **en combinación con trastuzumab**, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama cuyo tumor sobre-exprese el HER 2 y que no han recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica.

Ref.: CLR Ver19 Nov07

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

La **monoterapia** con Taxotere® está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuentes. La quimioterapia previa deberá 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 metastático después del fracaso a quimioterapia citotóxica que haya incluido una antraciclina.

- **Cáncer de pulmón de células no-pequeñas**
- **Cáncer de ovario metastásico**, después del fracaso de la quimioterapia de primera línea o subsecuentes.
- **Cáncer de Cabeza y Cuello**

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

- **Cáncer de próstata**

Taxotere en **combinación con prednisona o prednisolona** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático andrógeno independiente (hormono-refractario).

- **Adenocarcinoma gástrico**

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El uso de docetaxel se debe restringir a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experto en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Premedicación:

Debe usarse una premedicación consistente en corticoesteroides orales, tales como dexametasona 16 mg por día (ej: 8 mg, 2 veces al día) durante 3 días, empezando el día antes de la administración de docetaxel, salvo contraindicación.

Para el cáncer de próstata, en virtud de prednisona o prednisolona concomitante, el régimen recomendado de premedicación es dexametasona oral 8 mg, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel

Se puede utilizar G-CSF profiláctico para disminuir el riesgo de toxicidad hematológica.

Administración:

Docetaxel es administrado como infusión durante una hora cada tres semanas.

Dosis recomendadas:

- **Cáncer de mama**

En adyuvancia

En el tratamiento de adyuvancia en pacientes con cáncer de mama operable linfonodo positivo, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrado una hora después de 50 mg/m² de doxorubicina y de 500 mg/m² de ciclofosfamida, cada tres semanas durante 6 ciclos.

Para el tratamiento de adyuvancia de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresen HER 2.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

AC-TH:

AC (ciclos 1 – 4): doxorubicina (A) 60 mg/m² seguido de ciclofosfamida (C) 600 mg/m² administrado cada tres semanas por 4 ciclos.

TH (ciclos 5 – 8): docetaxel (T) 100 mg/m² administrado cada tres semanas por 4 ciclos, y trastuzumab (H) administrado semanalmente de acuerdo al siguiente esquema :

- Ciclo 5 (comenzando tres semanas después del último ciclo de AC):

Día 1: trastuzumab 4 mg/kg (dosis de carga)

Día 2: docetaxel 100 mg/m²

Días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg

- Ciclos 6 – 8:

Día 1: docetaxel 100 mg/m² y trastuzumab 2 mg/kg

Días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg

Tres semanas después del día 1 del ciclo 8: trastuzumab 6 mg/kg administrado cada tres semanas
Trastuzumab es administrado por una duración total de 1 año.

TCH:

TCH (ciclos 1 – 6): docetaxel (T) 75 mg/m² y carboplatino (C) a AUC de 6 mg/mL/min administrado cada tres semanas y trastuzumab (H) administrado semanalmente de acuerdo con el siguiente esquema:

- Ciclo 1:

Día 1: trastuzumab 4 mg/kg (dosis de carga)

Día 2: docetaxel 75 mg/m² y carboplatino a AUC de 6 mg/mL/min

Días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg

- Ciclos 2 – 6:

Día 1: docetaxel 75 mg/m² seguido de carboplatino a AUC de 6 mg/mL/min y trastuzumab 2 mg/kg

Días 8 y 15: trastuzumab 2 mg/kg

Metastático

En tratamiento de primera línea, docetaxel 75 mg/m² se administra en terapia combinada con doxorubicina 50mg/m².

Para la combinación de Taxotere® más trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² cada tres semanas, con trastuzumab administrado semanalmente. Para la determinación de la dosis y administración de trastuzumab, ver información para prescribir del producto.

Como tratamiento de segunda línea, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² en monoterapia.

Cuando se usa en combinación con capecitabina, la dosis de Taxotere® es de 75 mg/m² cada 3 semanas, asociado a capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día por dos semanas seguido de una semana de descanso, administrado oralmente (dentro de los 30 minutos después de las comidas). Para cálculo de dosis de capecitabina según la superficie corporal, ver información para prescribir del producto.

- **Cáncer de pulmón de células no pequeñas:**

En pacientes que no han sido tratados previamente con quimioterapia para cáncer de pulmón de células no pequeñas, el régimen de dosificación recomendado es de 75 mg/m², seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² en 30 – 60 minutos o carboplatino (AUC 6 mg/mL x min) en 30 –60 minutos.

Para el tratamiento después de haber fracasado a quimioterapias previas basadas en platinos, la dosis recomendada es 75 mg/m² de docetaxel como monoterapia.

- **Cáncer de ovario**

Como tratamiento de segunda línea, la dosis recomendada de docetaxel es 100 mg/m² en monoterapia.

- **Cáncer de cabeza y cuello**

La dosis recomendada de docetaxel, combinado con cisplatino y 5-fluoruracilo, es de 75 mg/m² administrada como infusión endovenosa de una hora, cada tres semanas. Se recomienda la administración de una fluorquinolona oral, o antibióticos equivalentes en forma intravenosa, durante 10 días comenzando el día 5 de cada ciclo, para reducir infecciones/ neutropenia febril.

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

Para el tratamiento de inducción del carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas inoperable localmente avanzado, la dosis recomendada de Taxotere es 75 mg/m² en infusión de 1 hora seguido de cisplatino 75 mg/m² por 1 hora, seguido de 5-fluoruracilo como infusión continua

de 750 mg/m² por cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas por 4 ciclos. A continuación de la quimioterapia los pacientes deberían recibir radioterapia.

Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

Para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas inoperable localmente avanzado(no resecable, baja cura quirúrgica o con preservación del órgano) , la dosis recomendada de Taxotere es 75 mg/m² en infusión de 1 hora el día 1, seguido de cisplatino 100 mg/m² administrado como infusión de 30 minutos a 3 horas, seguido de 5-fluoruracilo como infusión continua de 1000 mg/m² desde el día 1 al 4. Este régimen se administra cada 3 semanas por 3 ciclos. A continuación de la quimioterapia los pacientes deberían recibir quimioradioterapia.

Para modificación de la dosis de cisplatino y 5-fluoruracilo, ver su información para prescribir .

- **Cáncer de próstata**

La dosis recomendada de Taxotere es 75 mg/m² cada 3 semanas. Asociado a prednisona o prednisolona 5 mg dos veces por día, vía oral, en forma continua.

- **Adenocarcinoma gástrico**

La dosis recomendada de Taxotere es 75 mg/m² como infusión endovenosa de una hora, seguido por cisplatino 75 mg/m² como infusión de 1 a 3 horas(ambos sólo el día 1), seguido por 750 mg/m² por día de 5-fluoruracilo administrado como infusión continua por 5 días, comenzando al término de la infusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación apropiada para la administración del cisplatino. Se puede usar G-CSF profiláctico para disminuir el riesgo de toxicidad hematológica.

AJUSTES DE DOSIS DURANTE EL TRATAMIENTO

Generales

Docetaxel debe ser administrado cuando el recuento de neutrófilos es $\geq 1,500$ células/mm³.

Los pacientes que han experimentado neutropenia febril, con recuento de neutrófilos <500 células/mm³ por más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas, o neuropatía periférica aguda durante la terapia con docetaxel, la dosis de docetaxel debe ser reducida de 100 mg/m² a 75 mg/m² y/o de 75 a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg/m², el tratamiento debe ser suspendido.

Terapia combinada con Taxotere en cáncer de mama:

Pacientes que reciben **Taxotere®**, **doxorubicina** y **ciclofosfamida (TAC)** como terapia de adyuvancia para cáncer de mama y que presenten neutropenia febril deben recibir G-CSF en todos los ciclos siguientes. Los pacientes que persistan con esta reacción, deben continuar con G-CSF y reducir Taxotere a 60 mg/m². Si no se usa G-CSF, la dosis de Taxotere debe reducirse desde 75 a 60 mg/m². Pacientes que presenten estomatitis grado 3 ó 4 deberían disminuir la dosis a 60 mg/m².

Pacientes que reciben AC-TH o TCH como terapia de adyuvancia para cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresen HER 2 y que presenten un episodio de neutropenia febril o infección deben recibir G-CSF profiláctico en todos los ciclos siguientes. Para un segundo episodio de neutropenia febril o infección, los pacientes deben continuar recibiendo G-CSF profiláctico, y reducir Taxotere desde 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen AC-TH); Taxotere será reducido desde 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

Sin embargo, en la práctica clínica la neutropenia puede ocurrir en el ciclo 1. Por lo tanto, G-CSF debe ser usado en consideración con el riesgo del paciente de hacer neutropenia y las recomendaciones actuales. Dependiendo del régimen de tratamiento, los pacientes que presenten estomatitis grado 3 o 4, deberían reducir su dosis desde 100 mg/m² a 75 mg/m² (en el régimen AC-TH) o desde 75 mg/m² a 60 mg/m² (en el régimen TCH).

Cuando se usa en combinación con capecitabina; (para modificaciones de dosis de capecitabina, ver su folleto de información). Para los pacientes que desarrollan toxicidad Grado 2 por primera vez y que ésta persiste hasta el momento de la siguiente aplicación de Taxotere®/capecitabina, retrase el ciclo hasta que se resuelva a Grado 0-1, y reinicie con el 100% de la dosis original. Para los pacientes que desarrollan una segunda aparición de toxicidad Grado 2, o la primera de Grado 3, en cualquier momento del ciclo, retrase el tratamiento hasta que se resuelva a Grado 0 – 1, en ese momento reinicie el tratamiento con Taxotere® 55 mg/m². Para la aparición de cualquier toxicidad subsecuente, o cualquier toxicidad grado 4, discontinúe el tratamiento con Taxotere®.

Para modificaciones de dosis debida a toxicidad hepática, vea la sección de Precauciones

Terapia combinada con Taxotere en cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Para los pacientes que han sido tratados inicialmente con Taxotere® 75 mg/m² en combinación con cisplatino o carboplatino, y en que han llegado a un recuento de plaquetas de < 25.000/mm³ (con cisplatino) y de 75.000/mm³ (con carboplatino), o en pacientes que presentan neutropenia febril, toxicidad no-hematológica severa, debe reducirse la dosis de Taxotere® en los ciclos siguientes a 65 mg/m². (Para modificaciones de dosis de cisplatino, ver su folleto de información).

Terapia combinada con Taxotere® en cáncer gástrico o cabeza y cuello:

Pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada, de acuerdo con las directrices institucionales. A fin de mitigar el riesgo de neutropenia complicada se debería administrar G-CSF.

Si a pesar del uso de G-CSF se presenta un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica, se debe reducir la dosis de Taxotere de 75 a 60 mg/m². Si ocurren episodios subsecuentes de neutropenia complicada se debe reducir la dosis de Taxotere de 60 a 45 mg/m².

En caso de trombocitopenia grado 4, la dosis de Taxotere debe reducirse de 75 a 60 mg/m²

Los pacientes no deben ser retratados con ciclos subsecuentes de Taxotere hasta recuperación del recuento de neutrófilos > 1.500 células/ mm³ y de plaquetas > 100.000 células/ mm³. Discontinuar el tratamiento si estas toxicidades persisten (ver sección Precauciones)

Recomendaciones de modificación de dosis por toxicidad gastrointestinal en pacientes tratados con Taxotere® en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo:

Toxicidad	Ajuste de dosis
Diarrea grado 3	<i>Primer episodio:</i> reducir la dosis de 5-FU en 20% <i>Segundo episodio:</i> luego reducir dosis de Taxotere en 20%
Diarrea grado 4	<i>Primer episodio:</i> reducir dosis de Taxotere y 5-FU en 20% <i>Segundo episodio:</i> discontinuar tratamiento
Estomatitis grado 3	<i>Primer episodio:</i> reducir la dosis de 5-FU en 20% <i>Segundo episodio:</i> suspender solamente 5-FU, en todos los ciclos siguientes <i>Tercer episodio:</i> reducir dosis de Taxotere en 20%
Estomatitis grado 4	<i>Primer episodio:</i> suspender solamente 5-FU, en todos los ciclos siguientes <i>Segundo episodio:</i> reducir dosis de Taxotere en 20%

Para modificaciones de dosis de cisplatino y fluoruracilo, ver su folleto de información.

Poblaciones especiales:

Ancianos: En base a un análisis farmacocinético de la población, no existen instrucciones especiales para su uso en ancianos.

Para reducción de dosis de capecitabina cuando se combina con docetaxel, ver su folleto de información.

Niños: no se han establecido la seguridad y eficacia de docetaxel en niños.

Pacientes con insuficiencia hepática: sobre la base de datos farmacocinéticos obtenidos con Taxotere como droga única en dosis de 100 mg/m², en los pacientes que tienen un incremento en los valores de transaminasas (ALT y/o AST) de más de 1.5 veces el límite superior normal e incrementos en fosfatasa alcalina superiores a 2.5 veces el límite superior normal, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². Para aquellos pacientes con bilirrubina sérica > del límite superior normal y/o ALT y AST >3.5 veces el límite superior normal, asociado con fosfatasa alcalina >6 veces el límite superior normal, no se puede recomendar una reducción de dosis y, docetaxel debe usarse sólo si está estrictamente indicado. No hay información disponible sobre pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en combinación.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CONTRAINDICACIONES

Taxotere está contraindicado en:

- Pacientes con historia de reacciones de hipersensibilidad severa a la droga o al polisorbato 80.
- Pacientes con recuento basal de neutrófilos $<1,500$ células/mm³.
- Embarazo
- Lactancia
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Las contraindicaciones de otros medicamentos son aplicables cuando se los combina con docetaxel.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO

La incidencia y gravedad de la retención de líquidos, así como la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad pueden reducirse por la pre-medicación con corticoesteroides orales, como dexametasona 16 mg diarios (ej. 8 mg dos veces al día) durante 3 días, empezando un día antes de la administración de docetaxel, a no ser que haya contraindicaciones.

Para el cáncer de próstata, la premedicación es dexametasona oral 8 mg, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel.

Neutropenia

El nadir de neutrófilos ocurre en una mediana de 7 días, pero este intervalo puede acortarse en pacientes pre-tratados intensamente. En todos los pacientes tratados con docetaxel se debe realizar un monitoreo frecuente y completo del recuento sanguíneo. Los pacientes deben ser retratados con docetaxel solo cuando los neutrófilos se recuperan a un nivel de ≥ 1.500 células/mm³.

En pacientes tratados con Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo(TCF), la neutropenia febril y/o infección neutropénica se redujo cuando recibieron G-CSF en forma profiláctica. Los pacientes tratados con TCF deberían recibir G-CSF en forma profiláctica para mitigar el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes que reciban TCF deben ser estrechamente vigilados.

Reacciones de Hipersensibilidad

Los pacientes deben ser supervisados muy de cerca por reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante las primeras y segundas infusiones. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar a los pocos minutos de iniciarse la infusión con docetaxel, por consiguiente es necesario tener disponible instalaciones para el tratamiento de hipotensión y broncoespasmo. Cuando ocurre reacciones graves, tales como hipotensión grave, broncoespasmo, o rash cutáneo / eritema generalizado se debe discontinuar inmediatamente el docetaxel y aplicar una terapia adecuada. Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad grave no deben volver a tratarse con docetaxel.

Reacciones cutáneas

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

Retención de líquidos

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes con retención severa de líquidos tales como derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m² como agente único, que presentan niveles de transaminasa sérica (ALT y/o AST) > 1.5 veces el límite superior normal, coincidente con niveles de fosfatasa alcalina sérica > 2.5 veces el límite superior normal, existe un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves, tales como muertes tóxicas incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal, neutropenia febril, infecciones, trombocitopenia, estomatitis y astenia. Por consiguiente, la dosis recomendada de docetaxel en aquellos pacientes con pruebas de la función hepática elevadas es 75 mg/m². La función hepática debe evaluarse antes de iniciar la terapia y antes de cada ciclo.

No se recomienda reducción de dosis y docetaxel no debe ser utilizado, salvo indicación precisa, para pacientes con niveles de bilirrubina sérica $>$ límite superior normal y/o ALT y AST >3.5 veces el límite superior normal coincidente con niveles de fosfatasa alcalina sérica >6 veces el ULN.

No hay información disponible en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en terapia combinada.

Ref.: CLR Ver19 Nov07

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Sistema Nervioso

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

Toxicidad cardiaca

Se ha observado insuficiencia cardiaca, en pacientes que han recibido Taxotere® en combinación con trastuzumab, particularmente después de quimioterapia que incluyeron antraciclinas (doxorubicina o epirrubicina). Esta puede ser moderada a severa y se ha asociado con muerte.

Leucemia

En el tratamiento adjuvante de cáncer de mama, el riesgo de mielodisplasia tardía o leucemia mieloide requiere seguimiento hematológico.

Ancianos

Un análisis de seguridad los pacientes de 60 años o más tratados con terapia combinada de Taxotere® + capecitabina, mostraron una mayor incidencia de eventos adversos Grado 3 – 4 relacionados al tratamiento, eventos adversos serios relacionados y suspensión anticipada del tratamiento debido a eventos adversos, cuando se comparó con pacientes < 60 años.

En los regímenes AC-TH y TCH la proporción de pacientes ancianos fue 5,5% y 6,6%, respectivamente y es muy limitada para permitir sacar conclusiones sobre la ocurrencia de eventos adversos por edad (<65 años versus ≥65 años).

En un estudio de cáncer de próstata, de los 333 pacientes tratados con Taxotere® cada tres semanas, 209 tenían 65 años o más y 68 eran mayores de 75 años. No se identificaron diferencias en eficacia entre pacientes ancianos y más jóvenes. La incidencia de la anemia, infecciones, alteraciones en las uñas, anorexia, pérdida de peso se presentó con una tasa de incidencia ≥ 10% más elevados en pacientes que tenían 65 años o más versus pacientes más jóvenes.

Otras

Durante la terapia y, por lo menos por tres meses después se debe adoptar métodos anticonceptivos adecuados.

Reacciones gastrointestinales

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

Pacientes con 4 ó + nódulos

La relación beneficio/riesgo para TAC en pacientes con 4 ó + nódulos no está completamente definida en el análisis intermedio.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios *in vitro* han demostrado que el metabolismo de docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A, tales como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandomicina. Por lo tanto, es necesario tener precaución al tratar a pacientes con estas drogas como terapia concomitante, pues existe un potencial de una interacción significativa.

La unión de docetaxel a proteínas es elevada (>95%).

Si bien no se ha investigado formalmente la posible interacción *in vivo* de docetaxel con la medicación administrada concomitantemente, las interacciones *in vitro* con drogas que se unen fuertemente a proteínas, tales como eritromicina, difenhidramina, propranolol, propafenona, fenitoína, salicilato, sulfametoxazol y valproato sódico no afectaron la unión a proteína de docetaxel. Además, dexametasona no afectó la unión a proteína de docetaxel ni tuvo ninguna influencia sobre la unión de digitoxina.

EMBARAZO

Se ha determinado que docetaxel es tanto embriotóxico como fetotóxico en conejos y ratas y que disminuye la fertilidad en ratas.

Docetaxel puede causar daños al feto cuando se lo administra a mujeres embarazadas. Por consiguiente, docetaxel no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas si están recibiendo docetaxel y que deben informar inmediatamente al médico tratante si esto ocurre.

LACTANCIA

Se desconoce si docetaxel se excreta en la leche humana.

Debido al riesgo potencial de reacciones adversas en los lactantes, se debe discontinuar el amamantamiento durante la terapia de docetaxel.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas consideradas como posible o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel se han obtenido en pacientes tratados con docetaxel en monoterapia o en terapia combinada. Estos pacientes tenían prueba de función hepática basal normal.

Estas reacciones fueron descritas utilizando Criterios Comunes de Toxicidad del NCI (Instituto Nacional del Cáncer) y términos COSTART (Símbolos de codificación para un diccionario de términos de reacciones adversas).

Hematológicos

Se ha informado supresión de la médula ósea y otras reacciones hematológicas adversas que incluyen:

Neutropenia (en pacientes que no recibieron G-CSF), (96,6%). la neutropenia fue la reacción adversa más frecuente, reversible y no acumulativa. La mediana de los días hasta el nadir fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia severa (< 500 células/mm³) (76,4%) fue de 7 días.

Neutropenia febril (11,8%) e infección severa (4,6%) asociado con recuento de neutrófilos <500 células/mm³. Episodios infecciosos (20%) 5,7% severos incluyendo sepsis y neumonía fatal en 1,7%. Trombocitopenia <100.000/ mm³ (7,8%), (0,2% severa). Episodios de sangrado (2,4%) rara vez asociados con trombocitopenia grave (< 50000/mm³) y anemia (<11 g/dl: 90,4%, (8,9% severa (<8 g/dl))

	% de pacientes		
	Monoterapia		En combinación con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Neutropenia: Todas severa*	96.6 76.4	89.8 54.2	99.2 91.7
Neutropenia febril	11.8	8.3	34.1
Trombocitopenia: Todas severa*	7.8 0.2	10 1.7	28.1 0.8
Anemia: Todas severa**	90.4 8.9	93.3 10.8	96.1 9.4
Infecciones: Todas severa**	20 5.7	10.7 5	35.3 7.8

* NCI grado 4

** NCI grado 3-4

Se ha informado coagulación intravascular diseminada (CID), frecuentemente asociada con sepsis, o falla multiorgánica.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente han ocurrido a los pocos minutos del inicio de la infusión de docetaxel y, generalmente, fueron leves a moderadas (25,9%). Los síntomas informados más frecuentemente fueron rubor, sarpullido con o sin prurito, opresión torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre inducida por droga o escalofríos. Las reacciones severas (5,3%), se resolvieron después de discontinuar la infusión y terapia apropiada.

	% de pacientes		
	Monoterapia		En combinación con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Todas severa*	25.9 5.3	2.5 0	4.7 1.2

* NCI grado 3-4

Raramente se informaron casos de shock anafiláctico. Muy rara vez estos casos tuvieron resultado fatal en pacientes que recibieron premedicación.

Ref.: CLR Ver19 Nov07

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

REACCIONES CUTÁNEAS

Se han observado reacciones cutáneas reversibles (56,6%), generalmente leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por sarpullido, incluyendo erupciones localizadas principalmente en los pies, manos (incluyendo síndrome pies y manos severo) pero también en los brazos, cara y tórax y asociada frecuentemente con prurito. Las erupciones generalmente se presentaron dentro de la semana de la infusión de docetaxel. Con menos frecuencia (5,9%), se informó sobre síntomas agudos tales como erupciones seguidas de descamación que raramente, necesitaron interrumpir o discontinuar el tratamiento con docetaxel. Las alteraciones de las uñas (27,9%) se caracterizan por hipo o hiperpigmentación dolor y onicolisis. En casos aislados se informó sobre lupus eritematoso cutáneo y erupción bulosa, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica. En algunos casos, múltiples factores, tal como infecciones concomitantes, medicamentos concomitantes y enfermedad de base pueden haber contribuido al desarrollo de estos efectos.

		% de pacientes		
		Monoterapia		Combinación con doxorubicina
		100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Cutáneas:	Todas	56.6	15.7	13.6
	Severa*	5.9	0.8	0
Cambios en las uñas:	Todas	27.9	9.9	20.2
	Severa*	2.6	0.8	0.4

* NCI grado 3-4

RETENCIÓN DE LÍQUIDO

La retención de líquidos se ha observado en 64,1% (6,5% severo) de los pacientes que recibieron premedicación por 3 días. Se ha observado reacciones 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 llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 3 kg o más. La retención de fluidos es acumulativa en incidencia y en gravedad.

		% de pacientes		
		Monoterapia		Combinación con doxorubicina
		100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Todas		64.1	24.8	35.7
	severa*	6.5	0.8	1.2

En pacientes tratados con Taxotere como agente único, a 100 mg/m², la mediana de la dosis acumulada para interrupción del tratamiento fue más de 1000 mg/m² y la mediana del tiempo en que la retención de fluidos revirtió fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El inicio de la retención moderada y severa se retrasa en los pacientes con premedicación (mediana de la dosis acumulativa: 818,9 mg/m²) en pacientes con premedicación, comparado con los pacientes sin premedicación (mediana de la dosis acumulativa: 489,7 mg/m²); sin embargo, se ha comunicado en algunos pacientes durante los primeros ciclos de terapia. La retención de líquidos no ha sido acompañada por episodios agudos de oliguria o hipotensión.

En ocasiones aisladas se ha informado deshidratación y edema pulmonar.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Se han informado los siguientes eventos gastrointestinales:

Náuseas(40,5% con 4% severo), vómitos(24,5 con 3 %severo); diarrea(40,6 con 4% severo); dolor abdominal(7,3 con 1% severo), anorexia(16,8), constipación(9,8% con0,2%severo), estomatitis(41,8 con5,3% severo); esofagitis(1% con0,4%severo), trastorno del gusto(10,15 con 0,07%severo), sangrado gastrointestinal(1,4% con 0,3% severo). Se han informado casos aislados de deshidratación a raíz de eventos gastrointestinales, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis y enterocolitis neutropénica. Se han informado casos aislados de obstrucción del íleon e intestinal.

		% de pacientes		
		Monoterapia		Combinación con doxorubicina
		100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Nauseas :	Todas	40.5	28.9	64
	Severa*	4	3.3	5
Vómitos :	Todas	24.5	16.5	45

Ref.: CLR Ver19 Nov07

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

	Severa*	3	0.8	5
Diarrea:	Todas	40.6	11.6	45.7
	Severa*	4	1.7	6.2
Anorexia		16.8	19.0	8.5
Constipación		9.8	6.6	14.3
Estomatitis:	Todas	41.8	24.8	58.1
	Severa*	5.3	1.7	7.8

* NCI grado 3-4

REACCIONES NEUROLÓGICAS

Se han presentado signos y/o síntomas neuro-sensoriales leves a moderados en un 50% de los pacientes. Síntomas neuro-sensoriales graves (parestesia, disestesias ó dolor con sensación de quemazón) fueron observados en 4,1% de los pacientes con cáncer de mama metastático y llevaron a discontinuar el tratamiento en 2%. Los eventos neuromotores (13,8% con 4% severos) se caracterizan, principalmente por debilidad. Cuando aparece esta sintomatología se requiere ajustar la dosis. Si los síntomas persisten el tratamiento debe discontinuarse. Aquellos pacientes que presentaron neurotoxicidad durante estudios clínicos y para los que hay información de seguimiento hasta resolución completa del evento, presentaron remisión espontánea de los síntomas con un promedio de 81 días desde el inicio (rango:0 a 741 días).

Con la administración de docetaxel se han observado casos aislados de convulsiones o pérdida transitoria del conocimiento. Estas reacciones aparecen algunas veces durante la infusión de la droga.

		% de pacientes		
		Monoterapia		Combinación con doxorubicina
		100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Signos neurosensoriales:	Todos	50	24	30.2
	Severos*	4.1	0.8	0.4
Signos neuromotores:	Todos	13.8	9.9	2.3
	Severos*	4	2.5	0.4

* NCI grado 3

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Los eventos cardiovasculares consisten en:

Hipotensión, disritmia, hipertensión, insuficiencia cardiaca

Se han informado casos aislados de eventos tromboembólicos venosos, como así también de infarto del miocardio.

		% de pacientes		
		Monoterapia		Combinación con doxorubicina
		100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Hipotensión		3.8	1.7	0.4
Disritmia cardiaca:	Todas	4.1	2.5	1.2
	Severa*	0.7	0	0
Insuficiencia cardiaca		0.5	0	2.3

TRASTORNOS HEPÁTICOS

En pacientes tratados con 100 mg/m² en monoterapia, en menos del 5% de las pacientes se observaron incrementos en los niveles séricos de GOT, GPT, bilirrubina y fosfatasa alcalinas mayores a 2,5 veces el límite superior del rango normal.

Se ha informado de casos muy raros de hepatitis, algunas veces fatal principalmente en pacientes con trastornos hepáticos pre-existentes

		% de pacientes		
		Monoterapia		Combinación con doxorubicina
		100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Aumento AST:	severo*	<3.0	0	<1.0
Aumento ALT:	severo*	<2.0	0	<1.0
Aumento bilirrubina:	severo*	<5.0	<2.0	<2.5
Aumento fosfatasa alcalina:	severo*	<4.0	0	<2.5

*NCI grado 3-4

TRASTORNOS DEL OÍDO Y LABERINTO

Ref.: CLR Ver19 Nov07

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

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

OTROS

Alopecia (79% con 0,5% severo); astenia (62,2% con 11,2% severo); artralgias (8,6%); mialgias (20%); disnea (16,1% con 2,7 severa). Dolor generalizado o localizado (16,3% con 0,8% severo), incluyendo dolor torácico (4,5% con 0,4% severo) con o sin compromiso cardíaco o respiratorio.

Rara vez se han informado casos de lagrimeo con o sin conjuntivitis, así como muy raros casos de obstrucción del conducto lagrimal con el consecuente lagrimeo excesivo, principalmente en pacientes que están recibiendo concomitantemente otros agentes antitumorales.

Se han informado casos muy aislados de trastornos visuales transitorios (relampagueos, luces titilantes, escotomas) que se presentan generalmente durante la infusión de la droga y asociados a reacciones de hipersensibilidad. Estos se revirtieron al discontinuar la infusión.

Las reacciones en el sitio de infusión fueron generalmente leves consistentes en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación y tumefacción de la vena.

Aisladamente, se han informado casos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y fenómeno de recuerdo de radiación. En pacientes que reciben radioterapia concomitante se han reportado raros casos de neumonitis por radiación.

	% de pacientes		
	Agente único		Combinación con doxorubicina
	100 mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²
Alopecia	79	38	94.6
Astenia	62.6	48.8	54.7
Todos	11.2	12.4	8.1
severa*	20	5.8	8.5
Mialgia	1.4	0	0
Todos	5.6	0	3.1
severa*	16.5	10.7	17.1
Reacción en el sitio de infusión			
Dolor			

En general, el patrón de eventos adversos observado en pacientes tratados con Taxotere en combinación con doxorubicina es similar al de aquellos tratados con monoterapia.

Terapia combinada de Taxotere en Tratamiento Adyuvante para cáncer de mama

La siguiente tabla presenta eventos clínicamente importantes relacionados al tratamiento, observados en 744 pacientes que recibieron Taxotere 75 mg/m² cada 3 semanas con la combinación doxorubicina y ciclofosfamida.

Eventos adversos clínicamente importantes en pacientes que recibieron Taxotere en combinación doxorubicina y ciclofosfamida(TAX316)

Evento adverso	Taxotere® 75 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + ciclofosfamida 500 mg/m ² n=744 %	
	cualquier	G3/4
Anemia	91.5	4.3
Neutropenia	71.4	65.5
Fiebre en ausencia de infección	43.1	1.2
Trombocitopenia	39.4	2.0
Infección	27.2	3.2
Neutropenia febril	24.7	N/A
Infección neutropénica	12.1	N/A
Reacciones de hipersensibilidad	10.5	1.1
Edema periférico	26.7	0.4
Linfoedema	0.3	0.0
Aumento o pérdida de peso	15.2	0.3
Neuropatía sensorial	23.8	0.0
Neuropatía cortical	2.8	0.3
Neuropatía motora	2.8	0.0
Neuropatía cerebelar	1.1	0.1
Síncope	0.5	0.0
Alopecia	97.7	N/A
Toxicidad cutánea	18.4	0.7
Trastornos de uñas	18.4	0.4
Nauseas	80.4	5.1
Estomatitis	69.1	7.1
Vómitos	42.6	4.3
Diarrea	30.9	3.2

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Trastornos del gusto	27.4	0.7
Constipación	22.6	0.4
Anorexia	19.9	2.2
Dolor abdominal	7.3	0.5
Amenorrea	57.6	N/A
Tos	3.1	0.0
Disritmias cardíacas	3.9	0.1
Hipotensión	1.5	0.0
Taxotere® 75 mg/m² + Doxorubicina 50 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² n=744 %		
Flebitis	0.7	0.0
Astenia	79.2	11.0
Mialgia	22.8	0.8
Artralgia	15.1	0.4
Lagrimeo	9.8	0.1
Conjuntivitis	4.6	0.3

De los 744 pacientes tratados con TAC, 33,1% presentó eventos adversos serios procedentes del tratamiento. Reducciones de dosis debido a toxicidad hematológica ocurrieron en 1% de los ciclos. 6% de los pacientes discontinuaron tratamiento debido a la ocurrencia de eventos adversos; fiebre en ausencia de infección y alergia fueron las razones más comunes de abandono. Dos pacientes murieron dentro de los últimos 30 días de tratamiento, 1 muerte fue considerada relacionada con la droga de estudio.

Fiebre e infección

Fiebre en ausencia de infección se observó en 43,1%(G3/4: 1.3%) de los pacientes e infección fue observada en 27.2%(G3/4: 3.9%) de los pacientes. No hubo muertes por sepsis.

Eventos Gastrointestinales

Además de los eventos gastrointestinales de la tabla anterior, 4 pacientes reportaron colitis/ enteritis/ perforación del intestino grueso. Dos de estos pacientes requirieron discontinuar el tratamiento; no se informaron muertes por esta causa.

Eventos cardiovasculares

Se informaron los siguientes eventos cardiovasculares: arritmias, todos los grados(3,9%), hipotensión todos los grados(1,5%), e insuficiencia cardíaca congestiva(2,3% en un seguimiento medio de 70 meses). Un paciente murió por insuficiencia cardíaca.

Leucemia mieloide aguda(LMA)a/ síndrome mielo displástico

En un tiempo promedio de seguimiento de 83 meses, 3 de 744 (0,4%) pacientes que recibieron Taxotere, doxorubicina, y ciclofosfamida pacientes fueron diagnosticados con LMA. y en 1 de 736 (0,1%) pacientes que recibieron fluoruracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

Experiencia post comercialización:

Se han reportado casos muy raros de LMA y de síndrome mielo displástico en asociación con docetaxel usado en combinación con otros agentes quimioterápicos y/o radioterapia.

Otras reacciones persistentes

Los siguientes eventos fueron observados en el curso del periodo de seguimiento de 55 meses: alopecia(22/687), amenorrea(133/233), edema neurosensorial(9/73) y periférico(18/112).

Terapia combinada de Taxotere con capecitabina para cáncer de mama

Resumen de los últimos eventos adversos informados en ≥5% de los pacientes tratados con la combinación Taxotere y capecitabina

Evento adverso	Capecitabina con docetaxel (N=251)	
	Total %	Grado3/4 %
Gastrointestinal		
Estomatitis	67	18
Diarrea	64	14
Nauseas	43	6
Vómitos	33	4
Constipación	14	1

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Dolor abdominal	14	2
Dispepsia	12	-
Dolor abdominal alto	9	-
Sequedad de la boca	5	-
Piel y subcutáneo		
Síndrome mano-pie*	63	24
Alopecia	41	6
Evento adverso	Capecitabina con docetaxel (N=251)	
	Total	Grado3/4
	%	%
Trastornos de uñas	14	2
Dermatitis	8	-
Rash eritematoso	8	< 1
Decoloración de uñas	6	-
Onicosis	5	1
Generales		
Astenia	23	3
Pirexia	21	1
Fatiga	21	4
Debilidad	13	1
Dolor en extremidades	9	< 1
Letargia	6	-
Dolor	6	-
Neurológicos		
Trastornos del gusto	15	< 1
Parestesia	11	< 1
Mareo	9	-
Cefalea	7	< 1
Neuropatía periférica	5	-
Metabolismo		
Anorexia	12	1
Disminución del apetito	10	-
Deshidratación	8	2
Disminución de peso	6	-
Ojos		
Lagrimo aumentado	12	-
Músculo esquelético		
Mialgia	14	2
Artralgia	11	1
Dolor de espalda	7	1
Cardiovascular		
Edema de extremidades inferiores	14	1
Respiratorio		
Inflamación faringe/laringe	11	2
Disnea	7	1
Tos	6	< 1
Epistaxis	5	< 1
Infección		
Candidiasis oral	6	< 1

- no observado

* sólo grado3

Alteraciones frecuentes de laboratorio grado 3 y 4:

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Terapia combinada de Taxotere con trastuzumab para cáncer de mama

La siguiente tabla muestra los eventos adversos (todos los grados), que fueron reportados en $\geq 10\%$ de los pacientes con Taxotere y trastuzumab para cáncer de mama metastásico:

	Evento adverso	Taxotere más trastuzumab N=92 (%)
Trastornos generales y relacionados con el sitio de administración	Astenia	45
	Fatiga	24
	Inflamación de mucosas	23
	Pirexia	29
	Letargia	12
	Dolor	7
	Dolor de pecho	11
	Enfermedad tipo influenza	12
	Calofríos	11
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia	67
	Trastornos de uñas	17
	Rash	24
	Eritema	23
Retención de fluidos	Edema periférico	40
	Aumento de peso	15
	Linfoedema	11
Trastornos gastrointestinales	Nauseas	43
	Diarrea	43
	Vómitos	29
	Constipación	27
	Estomatitis	20
	Dolor abdominal	12
	Dispepsia	14
Desordenes del sistema nervioso central	Parestesia	32
	Cefalea	21
	Distorsión o ausencia del gusto	14
	Hipoestesia	11
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Neutropenia febril ¹ o sepsis	23
	Nasofaringitis	15
Desordenes músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	27
	Artralgia	27
	Dolor en extremidades	16
	Dolor de espalda	10
	Dolor óseo	14
Trastornos respiratorios, torácico y mediastínico	Tos	13
	Disnea	14
	Dolor faringo laringeo	16
	Epistaxis	18
	Rinorrea	12
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado	21
	Conjuntivitis	12
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia	22
Desordenes psiquiátricos	Insomnio	11
Lesiones, envenenamiento y complicaciones en procedimientos	Toxicidad en uñas	11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

¹ Este número incluye pacientes con los términos 'neutropenia febril', 'sepsis neutropénica' o 'neutropenia' que se asoció con fiebre (y uso de antibióticos).

Para la combinación con trastuzumab, hubo un incremento en la incidencia de eventos adversos serios (40% vs 31%) y en los adversos serios grado 4 (34% vs 23%) en el brazo de la combinación comparado con Taxotere monoterapia.

Toxicidad cardiaca

Fue reportada insuficiencia cardiaca sintomática en 2,2% de los pacientes que recibieron Taxotere más trastuzumab comparado con 0% de pacientes que recibieron Taxotere solo. En el brazo Taxotere más trastuzumab, 64% había recibido antraciclinas como terapia de adyuvancia, comparado con 55% en el brazo sólo con Taxotere.

Toxicidad hematológica

Ref.: CLR Ver19 Nov07

Neutropenia grado 3/4 fue reportada en 32% de los pacientes con Taxotere más trastuzumab
Terapia combinada de Taxotere® para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operable cuyos tumores sobre-expresen HER 2 que recibieron AC-TH o TCH

Eventos adversos relacionados al tratamiento en estudio, con ocurrencia en cualquier momento durante el estudio: población de seguridad (incidencia \geq 5% para eventos no cardíacos; incidencia \geq 1% para eventos cardíacos)

Evento Adverso (NCI-CTC term)	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 ^a	1036 (97.0)	34 (3.2)	1017 (96.3)	61 (5.8)
Nausea	931 (87.2)	57 (5.3)	853 (80.8)	49 (4.6)
Leucocitos^a	929 (87.0)	643 (60.2)	877 (83.0)	507 (48.0)
Neutrofilos^a	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)^a	579 (54.2)	19 (1.8)	561 (53.1)	25 (2.4)
Retención de fluidos, ^b	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)^a	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 uñas	423 (39.6)	0	246 (23.3)	0
Plaquetas^a	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)
Trastornos del gusto	290 (27.2)	0	312 (29.5)	0
Constipación	289 (27.1)	10 (0.9)	232 (22.0)	6 (0.6)
Rash/descamación	277 (25.9)	14 (1.3)	241 (22.8)	4 (0.4)
Bochornos/rubor	230 (21.5)	0	192 (18.2)	0
Lagrimeo	228 (21.3)	3 (0.3)	109(10.3)	0
Fosfatasa alcalina ^a	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/pirosis	203 (19.0)	3 (0.3)	211 (20.0)	4 (0.4)
Cefalea	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)
Ganancia de peso	159 (14.9)	3 (0.3)	154 (14.6)	2 (0.2)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

	AC-TH n=1068		TCH n=1056	
Infeción sin neutropenia	135 (12.6)	20 (1.9)	98 (9.3)	16 (1.5)
Dolor y 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 óseo	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	86 (8.1)	4 (0.4)	57 (5.4)	0
Conjuntivitis	86 (8.1)	0	35 (3.3)	0
Mareo / aturdimiento	78 (7.3)	7 (0.7)	70 (6.6)	4 (0.4)
Creatinina ^a	72 (6.7)	5 (0.5)	102 (9.7)	6 (0.6)
Reacción mano-pie	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)
Piel seca	69 (6.5)	0	41 (3.9)	0
Tos	66 (6.2)	2 (0.2)	36 (3.4)	0
Rinitis ^c	64 (6.0)	1 (0.1)	47 (4.5)	0
Terclanas	63 (5.9)	0	54 (5.1)	0
Infeción con germen 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 ^a	54 (5.1)	4 (0.4)	61 (5.8)	4 (0.4)
Reacción en el sitio 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 cardíaca 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)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

AC-TH = doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de Taxotere en combinación con trastuzumab.

TCH = Taxotere en combinación con trastuzumab y carboplatino.

a independiente de causalidad.

b Los eventos adversos de retención de fluidos se definen como "sólo edema", o "sólo ganancia de peso", o "sólo edema pulmonar", o "edema y ganancia de peso", o "edema y edema pulmonar", o "edema + ganancia de peso + edema pulmonar".

"retención de fluidos" corresponde al término NCI-CTC "edema".

c término COSTART

Terapia combinada de Taxotere en pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas

Eventos adversos clínicamente importantes relacionados al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas recibiendo Taxotere en combinación con cisplatino(Cis) o Carboplatino(Cb)

Evento adverso	Taxotere 75 + Cis 75 n=406 %	Taxotere 75 + Cb(AUC 6mg/mL.min) n=401 %
Hematológico		
Neutropenia		
Cualquiera	91.1	85.8
Grado3/4	74.8	74.4
Anemia		
Cualquiera	88.6	89.5
Grado3/4	6.9	10.5
Trombocitopenia		
Cualquiera	14.9	25.1
Grado3/4	2.7	7.0
Infección		
Cualquiera	14.3	19.5
Grado3/4	5.7	7.7
Fiebre en ausencia de infección		
Cualquiera	17.2	16.5
Grado3/4	1.2	0.5
Neutropenia febril	4.9	3.7
Reacción de hipersensibilidad		
Cualquiera	10.6	10.2
Grado3/4	2.5	2.0
Cutáneo		
Trastornos de uñas		
Cualquiera	13.3	9.7
Todos los eventos	0.7	0.2
Piel		
Cualquiera	11.1	14.0
Grado3/4	0.2	0.2
Retención de líquido		
Cualquiera	25.9	18.7
Todos los eventos	0.7	1.0
Gastrointestinal		
Nauseas/ vómitos		
Cualquiera	73.9	55.6
Grado3/4	12.1	7.0
Diarrea		
Cualquiera	41.1	29.7
Grado3/4	6.4	4.5
Anorexia		
Cualquiera	28.8	19.7
Grado3/4	4.9	2.5
Estomatitis		
Cualquiera	23.4	24.7
Grado3/4	2.0	0.2
Constipación	9.4	6.5
Neurológico		
Neuro-sensorial		
Cualquiera	40.4	22.9
Grado3/4	3.7	0.7
Neuro motor		
Cualquiera	12.8	10.2
Grado3/4	2.0	2.0
Otros		
Alopecia		
Cualquiera	73.6	68.3
Grado3	0.7	1.0
Astenia		
Cualquiera	51.5	45.9
Todos los eventos	9.9	6.7
Mialgia		
Cualquiera	13.8	12.2
Todos los eventos	0.5	0.5
Reacciones en sitio de la infusión	6.2	6.7
Dolor	5.4	6.2

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Terapia combinada de Taxotere en pacientes con cáncer de próstata

La siguiente información está basada en la experiencia con 332 pacientes, que fueron tratados con 75mg/m² Taxotere cada 3 semanas en combinación con 5 mg de prednisona o prednisolona oral dos veces al día.

Eventos adversos clínicamente importantes relacionados al tratamiento en pacientes con cáncer de próstata que recibieron Taxotere en combinación con prednisona o prednisolona (TAX 327):

Evento adverso	Taxotere 75mg/m ² cada 3 semanas + prednisona (o prednisolona) 5 mg dos veces al día n=332	
	Cualquiera (%)	Grado 3 /4 (%)
Anemia	66.5	4.9
Infección	12.0	3.3
Neutropenia	40.9	32.0
Trombocitopenia	3.4	0.6
Neutropenia febril	2.7	--
Epsitaxis	3.0	0.0
Reacciones alérgicas	6.9	0.6
Retención de fluidos	24.4	0.6
Neuropatía sensorial	27.4	1.2
Neuropatía motora	3.9	0.0
Alopecia	65.1	--
Cambios en uñas	28.3	0.0
Rash/ descamación	3.3	0.3
Nauseas	35.5	2.4
Diarrea	24.1	1.2
Estomatitis/ faringitis	17.8	0.9
Trastornos del gusto	17.5	0.0
Vómitos	13.3	1.2
Anorexia	12.7	0.6
Tos	1.2	0.0
Disnea	4.5	0.6
Función ventricular izquierda	3.9	0.3
Fatiga	42.8	3.9
Mialgia	6.9	0.3
Lagrimo	9.3	0.6
Artralgia	3.0	0.3

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Terapia combinada de Taxotere en pacientes con adenocarcinoma gástrico

La siguiente información está basada en la experiencia con 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin antecedentes de quimioterapia previa para enfermedad avanzada, que fueron tratados con 75 mg/m² Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo.

Eventos adversos clínicamente importantes relacionados al tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico que recibieron Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo (TAX 325):

Evento adverso	Taxotere 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² + 5-fluoruracilo 750 mg/m ² n=221	
	Cualquiera %	Grado 3 /4 %
Anemia	96.8	18.2
Neutropenia	95.5	82.3
Fiebre sin infección	30.8	1.8
Trombocitopenia	25.5	7.7
Infección	16.7	12.7
Neutropenia febril	15.9	N/A
Infección neutropénica	14.1	N/A
Reacciones alérgicas	9.0	1.8
Retención de fluidos	14.9	0.0
Letargia	56.1	18.6
Neuropatía sensorial	38.0	7.7
Neuropatía motora	6.3	1.8
Mareos	8.1	2.7
Alopecia	66.5	5.0
Rash/ picazón	8.1	0.5
Cambios en uñas	8.1	0.0
Descamación cutánea	1.8	0.0
Nauseas	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

Ref.: CLR Ver19 Nov07

Evento adverso	Taxotere 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² + 5-fluoruracilo 750 mg/m ² n=221	
Esofagitis/ disfagia/ odinofagia	9.0	0.9
Dolor gastrointestinal/ calambres	7.7	1.4
Disrritmias cardíaca	1.8	0.9
Lagrimo	8.1	0.0
Trastornos auditivos	4.1	0.0

Neutropenia febril o Infección neutropénica

La neutropenia febril y/o Infección neutropénica ocurrió en 28.6% de los pacientes independiente del uso de G-CSF, el G-CSF fue usado para profilaxis secundaria en sólo 18,6% de los pacientes (10% de los ciclos) en el brazo TCF. La neutropenia febril y/o Infección neutropénica ocurrió en tasas bajas, 12,2% cuando los pacientes recibieron G-CSF, y en 26,9% sin profilaxis con G-CSF.

Tratamiento combinado con Taxotere® en cáncer de cabeza y cuello

La siguiente tabla resume los datos de seguridad obtenidos en 174 pacientes con cáncer de cabeza y cuello de células escamosas localmente avanzado e irreseccable, quienes fueron tratados con Taxotere® 75mg/m² en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Eventos adversos clínicamente importantes relacionados al tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TAX 323)

Evento adverso	Taxotere® 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² + 5-fluorouracilo 750 mg/m ² 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 sin infección	14.4	0.6
Infección neutropénica	11.0	0.0
Neutropenia febril *	5.2	0.0
Alergias	2.9	0.0
Retención de fluidos	20.112.6	
Sólo edema	5.7	0.0
Sólo aumento de peso		0.0
Letargia	37.9	3.4
Neuropatía sensitiva	16.7	0.6
Mareos	1.1	0.0
Alopecia	79.9	10.9
Rash/prurito	8.6	0.0
Piel seca	5.2	0.0
Descamación	4.0	0.6
Nausea	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	0.0
Esofagitis/disfagia/odinofagia	5.7	0.6
Dolor/cólicos gastrointestinales	5.2	
Pirosis	4.0	
Sangrado gastrointestinal	1.1	0.6
Alteración en el gusto o el olfato	10.3	
Arritmias	0.6	0.6
Isquemia miocárdica	1.7	1.7
Venoso	1.1	0.6
Mialgia	6.3	0.6
Dolor oncológico	1.1	0.6
Lagrimo	1.7	0.0
Conjuntivitis	1.1	0.0
Alteraciones en la audición	5.7	0.0
Pérdida de peso	9.8	0.0

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

* neutropenia febril: grado ≥2 con fiebre concomitante con neutropenia grado 4 que requiera hospitalización y/o antibióticos iv

Eventos adversos clínicamente importantes relacionados al tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fluoruracilo (TAX 324)

Evento adverso	Taxotere® 75 mg/m ² + cisplatino 100 mg/m ² + 5-fluorouracilo 1000 mg/m ² 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 sin infección	26.3	3.6
Infección neutropénica	6.5	NA
Neutropenia febril *	12.1	NA
Alergias	0.4	0.0
Retención de fluidos	13.1	1.2
Sólo edema	12.0	1.2
Sólo aumento de peso	0.4	0.0
Letargia	58.6	4.0
Neuropatía sensitiva	11.6	1.2
Neuromotora	7.2	0.4
Mareos	9.6	2.0
Alopecia	67.7	4.0
Rash/prurito	12.7	0.0
Piel seca	2.8	0.4
Descamación	2.0	0.0
Nausea	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/cólicos gastrointestinales	6.0	1.2
Pirosis	8.8	0.8
Sangrado gastrointestinal	2.0	0.4
Alteración en el gusto o el olfato	19.5	0.4
Arritmias	3.2	0.2
Isquemia miocárdica	0.8	0.8
Venoso	0.8	0.4
Mialgia	5.2	0.4
Dolor oncológico	3.2	1.2
Lagrimeo	1.6	0.0
Conjuntivitis	0.8	0.0
Alteraciones en la audición	11.2	1.2
Pérdida de peso	11.2	0.0

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

* neutropenia febril: grado ≥2 con fiebre concomitante con neutropenia grado 4 que requiera hospitalización y/o antibióticos iv

SOBREDOSIS

Hay muy pocos informes de sobredosis. En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente en una unidad especializada donde se puedan monitorear las funciones vitales. No existe ningún antídoto conocido para el caso de sobredosis con docetaxel. Las complicaciones primarias que se prevén por sobredosis incluirían: supresión de médula ósea, neurotoxicidad periférica y mucositis. Luego de descubrir la sobre dosificación, los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico tan pronto como sea posible. Según sea necesario, se deben adoptar medidas sintomáticas apropiadas.

**PROPIEDADES FARMACOLOGICAS
PROPIEDADES FARMACODINAMICAS**

Grupo fármaco-terapéutico: Agentes antineoplásicos; Código ATC: L01CD 02.

Información preclínica

Docetaxel es un agente antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de tubulina en microtúbulos estables e inhibe su desintegración, lo que lleva a una notable disminución de tubulina libre. La ligadura de docetaxel a microtúbulos no altera la cantidad de protofilamentos.

Se ha demostrado que docetaxel *in vitro* altera la red microtubular en las células, la que es vital para las funciones celulares en mitosis y en interfase.

In vitro, se demostró que docetaxel es citotóxico frente a varias líneas celulares de tumores murinos y humanos y frente a células tumorales humanas recién obtenidas de ensayos de clonación. Docetaxel alcanza altas concentraciones intracelulares en un prolongado tiempo de permanencia celular. Docetaxel es activo en algunas pero no en todas las líneas celulares que sobre-expresan la p-glicoproteína, la que es codificada por un gen de multiresistencia. *In vivo*, docetaxel es un agente no catalogable y posee un amplio espectro de actividad antitumoral experimental contra injertos tumorales murinos y humanos avanzados.

FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas de docetaxel fueron evaluadas en pacientes con cáncer luego de la administración de 20-115 mg/m² en estudios de Fase I. El perfil farmacocinético de docetaxel es dosis-independiente y coherente con un modelo farmacocinético de tres compartimentos con vida medias para 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 efluvo relativamente lento de docetaxel desde el compartimiento periférico. Tras la administración de una dosis de 100 mg/m² en forma de infusión de 1 hora, se obtiene un pico medio de nivel plasmático de 3.7 μ g/mL con una AUC correspondiente de 4.6 h* μ g/mL. Los valores medios para el total de depuración corporal y volumen de distribución a equilibrio dinámico de 21 l/h/m² y 113 l, respectivamente. La variación interindividual en el total de depuración corporal fue aproximadamente 50%. Docetaxel se une en más del 95% a las proteínas plasmáticas.

Un estudio ¹⁴C-docetaxel fue efectuado en tres pacientes con cáncer. Docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces luego de un metabolismo oxidativo del grupo éster ter-butilo mediado por el citocromo P450. En siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente 6% a 75% de la radioactividad administrada, respectivamente. Alrededor del 80% de la radioactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de un metabolismo inactivo principal y tres secundarios y muy pocas cantidades de droga inalterada.

Se realizó un análisis farmacocinético con docetaxel en una población de 577 pacientes. Los parámetros farmacocinéticos estimados por el modelo resultaron muy cercanos a aquellos estimados a partir de los estudios de Fase I. No se observaron alteraciones farmacocinéticas para docetaxel conforme a la edad o sexo del paciente. En una reducida cantidad de pacientes (n=23), con datos químicos clínicos que sugerían una insuficiencia de función hepática entre leve a moderada (ALT, AST \geq 1,5 veces el límite superior normal (ULN) asociado con fosfatasa alcalina \geq 2,5 veces el límite superior normal - ULN), se observó una disminución del 27% de clearance, como promedio. El clearance de docetaxel no se modificó en pacientes con retención de líquidos leve a moderada y no hay información disponible en pacientes con retención grave de líquidos.

Cuando se lo usa en terapia combinada, docetaxel no ejerce influencia sobre la depuración de doxorubicina y los niveles plasmáticos de doxorubicinol (un metabolito de doxorubicina). Además, aumentó la depuración de docetaxel mientras se mantuvo la eficacia.

La farmacocinética de docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida, fue estudiada, en 30 pacientes con cáncer de mama, no hubo influencia por la co administración.

Estudios fase I evaluando el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel, y el efecto de docetaxel en la farmacocinética de capecitabina mostró que no hubo efecto de capecitabina sobre docetaxel (Cmax y AUC) y no hubo efecto de docetaxel en la farmacocinética de 5'DFUR (el metabolito más importante de capecitabina).

La depuración de docetaxel en terapia combinada con cisplatino o carboplatino fue similar a la observada luego de monoterapia con docetaxel. El perfil farmacocinético de cisplatino administrado enseguida luego de la infusión de TAXOTERE es similar al observado con cisplatino sólo.

En 42 pacientes se estudió el efecto de prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel administrado con premedicación estándar de dexametasona. No se observó ningún efecto de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.

La administración combinada de docetaxel, cisplatino y 5-fluoruracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no influyó la farmacocinética de cada droga en forma individual.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de docetaxel.

Mutagénesis

Docetaxel ha demostrado ser mutagénico en la prueba de micronúcleo y aberración cromosómica *in vitro* en células CHO-K1 y en la prueba de micronúcleo *in vivo* en ratones. Sin embargo, no indujo mutagenicidad en la prueba Ames o en la prueba CHO/HGPRT de mutación de gen. Estos resultados son coherentes con la actividad farmacológica de docetaxel.

Daño en la fertilidad

Los efectos adversos sobre los testículos observados en estudios de toxicidad con roedores sugieren que docetaxel puede dañar la fertilidad masculina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

CARACTERISTICAS FARMACEUTICAS

Vida útil

TAXOTERE 20 mg en viales: 24 meses

TAXOTERE 80 mg en viales: 36 meses

Condiciones de conservación y almacenamiento

- **Frasco-ampolla sin abrir:** entre (+2 y +25)°C. Mantener en el envase original como protección de la acción de luz intensa. El congelamiento no afecta adversamente al producto.
- **Solución Premezcla** (10 mg docetaxel/mL): se puede utilizar inmediatamente o almacenar -durante un máximo de 8 horas, ya sea a temperatura ambiente (**bajo 25°C**) o en refrigeración (entre +2°C y +8°C)- para la preparación de la *Solución para Infusión*.
- **La Solución para Infusión ya preparada** (ya sea en Solución 0,9% de cloruro de sodio o en Solución 5% de dextrosa) deberá usarse dentro de las 4 horas (incluyendo la hora de administración I.V.).

Presentaciones

- a. Un frasco-ampolla monodosis de **TAXOTERE® 80 mg/2,0 mL** y un frasco-ampolla monodosis de 6 mL de diluyente. Ambos se expenden en un mismo blister, dentro de un estuche.
- b. Un frasco-ampolla monodosis de **TAXOTERE® 20 mg/0,5 mL** y un frasco-ampolla monodosis de 1,5 mL de diluyente. Ambos se expenden en un mismo blister, dentro de un estuche.

Precauciones especiales de almacenamiento

Los viales deben ser guardado a una temperatura de entre 2°C y 25°C y protegidos de la luz brillante.

Vial de TAXOTERE 80 mg concentrado de solución para infusión

El vial de TAXOTERE 80 mg concentrado de solución para infusión es un frasco de vidrio transparente de 15 mL con una tapa dispensadora especial (flip-off) verde.

Este vial contiene 2 mL de una solución de 40 mg/mL de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 94.4 mg/2.36 mL). Este volumen de llenado ha sido establecido durante el desarrollo de TAXOTERE para compensar la pérdida de líquido durante preparación de la premezcla debido a formación de espumas, adhesión a las paredes del vial y "volumen inerte". Este sobrellenado garantiza que, luego de la dilución con el contenido total del diluyente que acompaña el vial de TAXOTERE, hay un volumen mínimo de premezcla extraíble de 2 mL conteniendo 10 mg/mL de docetaxel que corresponde a la cantidad del rotulado de 80 mg por vial.

Vial de diluyente:

El vial de diluyente es un frasco de vidrio transparente de 15 mL con una tapa dispensadora especial (flip-off) incolora.

El vial de diluyente contiene 6 mL de solución al 13% p/p de etanol en agua para inyectables (volumen de llenado: 7.33 mL). El añadido de todo el contenido del vial de diluyente al contenido del vial de TAXOTERE 80 mg concentrado de solución para infusión asegura una concentración de premezcla de 10 mg/mL de docetaxel.

Vial de TAXOTERE 20 mg:

El vial de TAXOTERE 20 mg es un frasco de vidrio transparente de 7 mL con una tapa dispensadora especial (flip-off) verde. Este vial contiene 0.5 mL de una solución de 40 mg/mL de docetaxel en polisorbato 80 (volumen de llenado: 24.4 mg/0.61 mL). Este volumen de llenado ha sido establecido durante el desarrollo de TAXOTERE para compensar la pérdida de líquido durante preparación de la premezcla debido a formación de espumas, adhesión a las paredes del vial y "volumen inerte" (ver sección 4). Este sobrellenado garantiza que, luego de la dilución con el contenido total del diluyente que acompaña el vial de TAXOTERE, hay un volumen mínimo de premezcla extraíble de 2 mL conteniendo 10 mg/mL de docetaxel que corresponde a la cantidad del rotulado de 20 mg por vial.

Vial de diluyente:

El vial de diluyente para TAXOTERE 20 mg es un frasco de vidrio transparente de 7 mL con una tapa dispensadora especial (flip-off) incolora.

El vial de diluyente contiene 1,5 mL de solución al 13% p/p de etanol en agua para inyectables (volumen de llenado 1.98 mL). El añadido de todo el contenido del vial de diluyente al contenido del vial de TAXOTERE 20 mg asegura una concentración de premezcla de 10 mg/mL de docetaxel.

Instrucciones para uso, manipulación y eliminación

Recomendaciones para la manipulación segura

TAXOTERE es un medicamento antineoplásico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe ejercer precaución en su manipulación y en la preparación de las soluciones de TAXOTERE. Se recomienda el uso de guantes. Si se produce contacto de la piel con el concentrado de TAXOTERE, la solución premezcla o la solución para infusión, lavar inmediata y minuciosamente con agua y jabón. Si el concentrado de TAXOTERE, la solución premezcla o la solución para infusión entra en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediata y minuciosamente con agua.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Preparación de la administración intravenosa

a) Preparación de la solución premezcla de TAXOTERE (10 mg docetaxel/mL)

Si los viales están guardados en un refrigerador, dejar que la cantidad necesaria de cajas permanezca a temperatura ambiente durante 5 minutos.

Extraiga asépticamente todo el contenido del vial de diluyente para TAXOTERE, utilizando una jeringa con una aguja incorporada, invirtiendo parcialmente el vial.

inyecte todo el contenido de la jeringa en el vial correspondiente a TAXOTERE.

Quitar la jeringa y aguja y mezclar manualmente mediante repetidas inversiones durante, por lo menos, 45 segundos. No agitar.

Permitir que el vial de premezcla repose durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego controlar que la solución sea homogénea y transparente (la formación de espuma es normal aún después de 5 minutos debido a la presencia del polisorbato 80 en la formulación)

La solución premezcla contiene 10 mg/mL de docetaxel y debe ser usada inmediatamente después de preparada. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad química y física de 8 horas cuando se la almacena entre 2°C y 8°C o a temperatura ambiente (**bajo 25°C**).

b) Preparación de la solución para infusión

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

En base a la dosis en mg requerida por el paciente, retirar asépticamente el correspondiente volumen premezcla conteniendo 10 mg/mL de docetaxel de la cantidad adecuada de viales de solución premezcla utilizando jeringas graduadas con aguja incorporada. Por ejemplo, una dosis de 140 mg de docetaxel necesitaría 14 mL de solución premezcla de docetaxel.

inyectar el volumen de solución premezcla a una bolsa o frasco de infusión de 250 mL conteniendo 5% de solución de glucosa ó 0.9% de solución de cloruro sódico.

Si se necesita una dosis mayor de 200 mg de docetaxel, utilizar una bolsa de infusión de mayor volumen para que no se exceda una concentración de 0.74 mg/mL de docetaxel.

Mezclar la bolsa o frasco de infusión por medio de un movimiento de rotación.

La solución para infusión de TAXOTERE debe ser usada dentro de las 4 horas y debe ser administrada asépticamente como una infusión de 1 hora, a condiciones de temperatura ambiente (**bajo 25°C**) y luz normal.

Al igual que todos los productos parenterales, la solución TAXOTERE premezcla y solución para infusión deben ser inspeccionadas visualmente antes de su uso. Las soluciones que contienen un precipitado deben ser eliminadas.

Eliminación

Todos los materiales que han sido utilizados para dilución y administración deben ser eliminados conforme a procedimientos estándar.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

TAXOTERE®
Docetaxel

Solución inyectable

GUIA DE PREPARACION PARA LA UTILIZACION DE TAXOTERE CONCENTRADO SOLUCION PARA INFUSION Y DILUYENTE PARA TAXOTEERE

Es importante que lea cuidadosamente todo el contenido de este procedimiento antes de preparar la solución premezcla de TAXOTERE o la solución para infusión de TAXOTERE.

1. FORMULACION

El concentrado de TAXOTERE para perfusión es una solución clara, viscosa, de color amarillo a amarillo topacio que contiene 40 mg/mL de docetaxel (anhidro) en polisorbato 80. El diluyente para TAXOTERE es una solución de etanol al 13% p/p en agua para inyectables.

2. PRESENTACION

Taxotere se suministra como frasco ampolla monodosis.

Cada caja contiene un frasco ampolla de TAXOTERE (20 mg y 80 mg) y un frasco ampolla de diluyente correspondiente para TAXOTERE en un envase blíster.

Los frasco ampolla de TAXOTERE deben conservarse entre 2°C y 25°C y protegidos de la luz.

No usar TAXOTERE después de la fecha de vencimiento señalada en el estuche, frasco ampolla o en el blíster.

2.1 Frasco ampolla de TAXOTERE 20 mg y 80 mg:

Cada frasco ampolla de **TAXOTERE 20 mg** contiene docetaxel trihidrato, equivalente a 20 mg de docetaxel (anhidro) en 0,5 mL de polisorbato 80 (con un volumen de llenado 24,4 mg. / 0,61mL).

Cada frasco ampolla de **TAXOTERE 80 mg** contiene docetaxel trihidrato, equivalente a 80 mg. de docetaxel (anhidro) en 2 mL de polisorbato 80 (con un volumen de llenado 94,4 mg. / 2,36mL).

Este volumen se ha establecido durante el desarrollo de TAXOTERE para compensar la pérdida de líquido durante preparación de la premezcla debido a formación de espuma, a la adhesión a las paredes del frasco ampolla y "volúmenes muertos". Este sobrellenado asegura que después de la dilución con todo el contenido del frasco ampolla correspondiente de diluyente para TAXOTERE, haya un volumen mínimo extraíble de la premezcla de 2 mL y 8 mL, que contienen 10 mg/mL de docetaxel, correspondientes a la cantidad declarada de 20 mg y 80 mg por frasco ampolla.

2.2 Diluyente para un frasco ampolla de TAXOTERE 20 mg y 80 mg:

- El diluyente para TAXOTERE 20 mg y 80 mg está contenido en un frasco ampolla de vidrio transparente de 7mL y de 15 mL, respectivamente, con un tapón expulsor incoloro transparente.
- El diluyente para TAXOTERE es una solución de etanol al 13% p/p en agua para inyectables.
- Cada frasco ampolla de diluyente para TAXOTERE 20 mg y 80 mg contiene 1,5mL (volumen de llenado: 1,98mL) y 6 mL(volumen de llenado: 7,33mL) respectivamente. Este volumen se ha establecido con base en el volumen de llenado de un frasco ampolla de TAXOTERE 20 mg y 80 mg. La adición de todo el contenido del frasco ampolla de diluyente al contenido el frasco ampolla de TAXOTERE 20 mg y 80 mg, asegura una concentración de premezcla de 10 mg/mL de docetaxel.

3. RECOMENDACIONES PARA UNA MANIPULACION SEGURA

TAXOTERE es un agente antineoplásico y, como con el resto de los compuestos potencialmente tóxicos, se debe proceder con precaución cuando se manipulen y se preparen las soluciones de TAXOTERE. Se recomienda utilizar guantes.

Si el concentrado de TAXOTERE, la solución de premezcla o la solución de perfusión, entran en contacto con la piel, se deberá lavar inmediata la parte afectada y profundamente con agua y jabón. Si el concentrado de TAXOTERE, la solución premezcla o la solución para infusión entra en contacto con las membranas mucosas, lavar inmediata y profundamente con agua.

4. PREPARACION PARA LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA

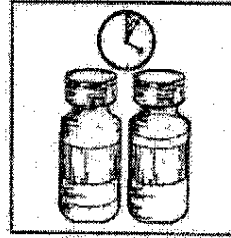
4.1 Preparación de la solución premezcla de TAXOTERE (10 mg/mL docetaxel)

- 4.1.1** Si los frascos ampolla están almacenados en refrigeración, mantenga el numero necesario de

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

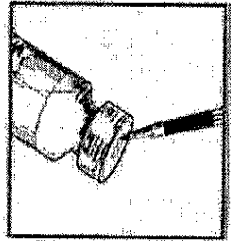
Ref.: CLR Ver19 Nov07

frasco ampolla de TAXOTERE y de diluyente, en reposo a temperatura ambiente(bajo 25°C) durante 5 minutos.



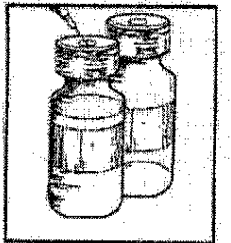
4.1.2

Utilizando una jeringa con aguja, extraiga asépticamente todo el contenido del frasco ampolla con solvente, manteniendo el frasco ampolla parcialmente inclinado, e insertando la aguja en ángulo a través del diafragma. No invierta totalmente el frasco ampolla con diluyente. Coloque el bisel de la aguja hacia abajo, contra el vidrio, con la punta tocando el borde del frasco ampolla. Tire hacia atrás el émbolo y extraiga toda la solución.



4.1.3

Injecte todo el contenido de la jeringa para asegurar una concentración final de la solución de premezcla de 10 mg/mL de docetaxel. La inyección de diluyente debe realizarse en el costado del frasco ampolla para reducir la formación de espuma, teniendo precaución de no rayar con la guja la pared del vidrio.



4.1.4

Retirar la jeringa y la aguja, y mezclar manualmente mediante inversiones repetidas durante al menos 45 segundos. No agitar



- 4.1.5** Dejar reposar el frasco ampolla de premezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos(bajo 25°C) y, a continuación, comprobar que la solución sea homogénea y clara (la formación de espuma es normal, incluso después de 5 minutos, debido a la presencia del polisorbato 80 en la formulación).

La solución premezcla contiene 10 mg/mL de docetaxel, y debe ser usada inmediatamente después de su preparación o almacenada en refrigeración entre +2°C y +8°C, sin congelar, o a temperatura ambiente(bajo 25°C) durante un periodo máximo de 8 horas.

Como todos los productos de administración parenteral, la solución premezcla de TAXOTERE se debe examinar visualmente antes de su uso, y desechar cuando contenga partículas o precipitados.

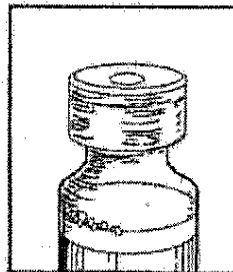
4.2 Preparación de la solución para infusión

- 4.2.1** Puede ser necesario más de un frasco ampolla de premezcla para obtener la dosis requerida para el paciente. En base a la dosis requerida por el paciente, expresada en mg, extraer de manera aséptica con jeringas graduadas y con aguja, el volumen correspondiente de la premezcla, que contiene 10 mg/mL de docetaxel, del número apropiado de frasco ampolla de premezcla de docetaxel. Por ejemplo una

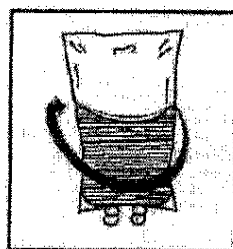
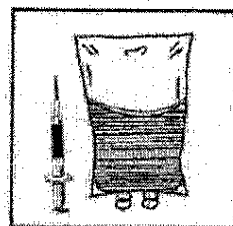
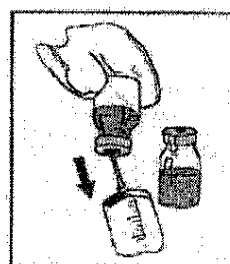
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

dosis de 140 mg de docetaxel requerirá 14 mL de solución docetaxel

- 4.2.2 Inyectar el volumen de premezcla necesario en un frasco o bolsa de perfusión de 250 mL, que contenga solución de glucosa al 5% ó solución de cloruro sodio al 0.9%. Si se requiere una dosis de más de 200 mg de docetaxel, utilizar un volumen mayor de solución para perfusión, de manera de no sobrepasar una concentración superior a 0.74 mg/mL de docetaxel.

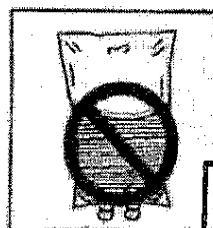


- 4.2.3 Mezclar manualmente la solución para perfusión, efectuando un movimiento rotatorio del frasco o bolsa de perfusión.



- 4.2.4 La solución de perfusión de TAXOTERE se debe administrar de manera aséptica por vía intravenosa antes de 4 horas, incluyendo 1 hora para la perfusión a temperatura ambiente (bajo 25°C) y en condiciones normales de iluminación.

- 4.2.5 Al igual que con todos los productos parenterales, la solución premezcla y solución para infusión de TAXOTERE debe ser examinada visualmente antes de su uso, y desechar soluciones que contengan partículas o precipitado.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

5. ELIMINACION

Todos los materiales utilizados para dilución y administración deben ser eliminados de acuerdo con las normas estándar.

REFERENCIAS

- .- *Baselga J et al.* Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule *J Clin Oncol* 2005; 23:2162-2171
- .- *Bear Harry D et al.* The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174
- .- *Bear Harry D et al.* Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027
- .- *Bines J et al.* Multicenter Brazilian Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab as Primary Therapy in Stage III, HER-2 Overexpressing Breast Cancer. ASCO 2003;Abstract 268.
- .- *Bonadonna G et al.* Current status of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin Oncol* 1987 ;14(1):8-22
- .- *Bonadonna G et al.* Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in nodepositive breast cancer The Results of 20 Years of Follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-6.
- .- *Boyle P & Ferlay J.* Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 16: 481-488, 2005.
- .- *Bruno R.* (2001) Population Pharmacokinetics of Trastuzumab Following Weekly Dosing of Herceptin: Covariate Analysis. Materials of Genentech, Inc. 01-329-1451.
- .- *Buzzoni R et al.* Adjuvant Chemotherapy With Doxorubicin Plus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in the Treatment of Resectable Breast Cancer With More Than Three Positive Axillary Nodes *J Clin Oncol* 1991; 9:2134-2140.
- .- *Coombes RC et al.* Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Versus Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy in Premenopausal Women With Axillary Node-Positive Operable Breast Cancer: Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1996, 14:35-45.
- .- Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials
- .- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* . *Lancet* 1998; 352: 930-42
- .- *Eiermann W* ePhase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide(TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel(ACT) in Her-2/neu negative early breast cancer patients with positive axillary lymph nodes:Interim analysis of the BIG 005 study. Abstract poster session I.
- .- *Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al.* Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- .- *Fisher B et al.* Two Months of Doxorubicin-Cyclophosphamide With and Without Interval Reinduction Therapy Compared With 6 Months of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Positive-Node Breast Cancer Patients With Tamoxifen-Nonresponsive Tumors: Results From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483-1496.
- .- *Funaki T and Shiomi M.* Population Pharmacokinetic Analysis of Trastuzumab using the Mixed-Effect Modeling Function-NLME. *Jpn Clinical Pharmacology Therapy* 2002;3(4):117-126.
- .- *Ghahramani, P; Baselga, J; Leyland-Jones, B; Gianni, L; Gatzmeier, U.* (2002). Relationship between concentrations of trastuzumab and shed HER2 extracellular domain (ECD): A metanalysis. *Ann Oncology* 13 Suppl. 5, 177P.
- .- *Goldirisch A et al.* Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 18 (September 15), 2001: pp 3817-3827.
- .- *Henderson CI et al,* Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer *J Clin Oncol* 2003; 21:976-983.
- .- *Howell A et al.* Safety and Efficacy of Herceptin (H) alone or in Combination with a Taxoid (T) in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (MBC): The UK Expanded Access Programme (EAP). ASCO 2002;Abstract no. 1855
- .- *Joensuu H et al.* Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
- .- *Jones SE et al.* Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5381-5387.
- .- *Kamanagar F et al.* Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World *J Clin Oncol* 2006; 24:2137-2150.
- .- *Kuzur ME, Albain KS, Huntingdon MO, et al.* A phase II trial of docetaxel and Herceptin in metastatic breast cancer patients overexpressing HER2. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000;19: 131a (Abstract 512).
- .- *Leyland-Jones B et al.* Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination With Paclitaxel *J Clin Oncol* 2003, 21:3965-3971

Ref.: CLR Ver19 Nov07

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

- .-Lieberman, G; Lu, J-F; Gourlay, S; Klein, P; Bruno, R. (2003). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic relationships of single-agent weekly trastuzumab (H) in patients with HER2-overexpressing MBC. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Abstract 76: 20035. C. Washington,
- .- Mamounas EP et al Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686-3696.
- .- Martin M et al. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
- .- Martin M et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Annals of Oncology* 17: 1205–1212, 2006.
- .-Marty M et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group *J Clin Oncol* 2005; 23:4265-4274.
- .- Meden H, Beneke A, Hesse T, et al. Weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody (Herceptin) plus docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a pilot study. *Anticancer Res* 2001;21:1301-1305
- .- Miles D. et al. UK Expanded Access Programme (EAP): Heceptin (Trastuzumab) Treatment for Women with HER2-positive Metastatic Breast Cancer. Abstract Nottingham International Breast Cancer Conference 2001
- .-Misset JL et al. Adjuvant Treatment of Node-Positive Breast Cancer With Cyclophosphamide, Doxorubicin, Fluorouracil, and Vincristine Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Final Report After a 16-Year Median Follow-Up Duration *J Clin Oncol* 1996; 14:1136-1145.
- .- Montemurro F, Choa F, Faggiuolo R, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer (ABC). Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; Abstract 191
- .- Montemurro et al. Safety and Activity of Docetaxel and Trastuzumab in HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer. A Pilot Phase II Study. *Am J. Clin. Oncol.* 2003;26(1):95-97.
- .- Montemurro F et al. A phase II Study of Three-Weekly Docetaxel and Trastuzumab in HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol Abstract 2003;191.
- .- Montemurro F, Choa F, Faggiuolo R, et al. Safety and /activity of Docetaxel and Trastuzuamb in HER2 over expressing Metastatic Breast Cancer. A pilot phase II study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003;26: 95-95
- .- . Pegram MD et al. Rational Combinations of Trastuzumab With Chemotherapeutic Drugs Used in the Treatment of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:739–49].
- .- Pegram MD et al. Results of Two Open-Label, Multicenter Phase II Studies of Docetaxel, Platinum Salts, and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:759–69.
- .- Pegram M et al- BCIRG007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer(MBC) *J Clin Oncol*;2007 ASCO Annual Meeting Proceedings(Post Meeting Edition) vol25,N° 185(June 20 Supplement),2007:LBA1008 .
- .- Pegram MD, Lopez A, Konecny G, et al: Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl. 5): 21-25.
- .- Piccart-Gebhart MJ et al Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- .- Piccart M and Awada A. State-of-the-Art Chemotherapy for advanced Breast Cancer. *Seminars in Oncology* 2000;27:3-12
- .- Raab G, Brugger W, Harbeck N et al. Multicenter randomized phase II study of docetaxel given q3w vs q1w plus trastuzumab as first line therapy for HER2 overexpressing adjuvant anthracycline pretreated metastatic breast cancer.2002; Abstract 25 th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium
- .- Roché H. et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial *J Clin Oncol* 2006; 24:5664-5671.
- .- Ramond EH et al Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- .- Smith I. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial *Lancet* 2007; 369: 29–36
- .- Slamon DJ, Layland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 344: 783 – 792, 2001
- .- Schiffhauer LM et al. Docetaxel and Trastuzumab as Primary Systemic Therapy for HER2-Neu-Overexpressing Breast Cancer. Proc.American Society Clinical Oncology 2003;Abstract 969.
- .-Schwartz GH et al. Patients with Metastatic Breast Cancer prospectively selected by FISH Derive Clinical Benefit from First-Line Treatment with Herceptin plus a Taxane. Poster SBCS 2002.
- .- Sparano JA, Malik U, Manalo J, et al. Phase II trial of weekly docetaxel (Docetaxel) alone or in combination with trastuzumab (Herceptin) in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000;64: 80 (Abstract 317).

- .- Uber KA, Nicholson BP, Thor AD, et al. A phase II trial of weekly docetaxel (D) and Herceptin (H) as first or second line treatment in HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:50b (Abstract 1949).
- .- Veronesi U et al. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727–41.
- .- Wardley a et al. Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine in patients with her2-positive advanced/metastatic breast cancer: primary efficacy results from a randomised phase ii study (chat). *Annals of Oncology* 17 (Supplement 9): 2006
- .- Washington C, Bruno R. Population pharmacokinetics of trastuzumab following weekly dosing of Herceptin: Covariate analysis; Genentech Report 01-329-1451/August 2001.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL